

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана

Первый опыт имплантации транскатетерного протеза аортального клапана “МедЛаб-КТ”

Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца

Хирургические аспекты и непосредственные результаты одноцентрового проспективного регистра транскатетерной имплантации протеза аортального клапана

Профилактика геморрагических осложнений при операциях на грудной аорте

Предикторы отдалённых фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств

Гибридные технологии при хирургическом лечении проксимальных расслоений аорты

В ФОКУСЕ:

Интервенционная кардиология и кардиохирургия

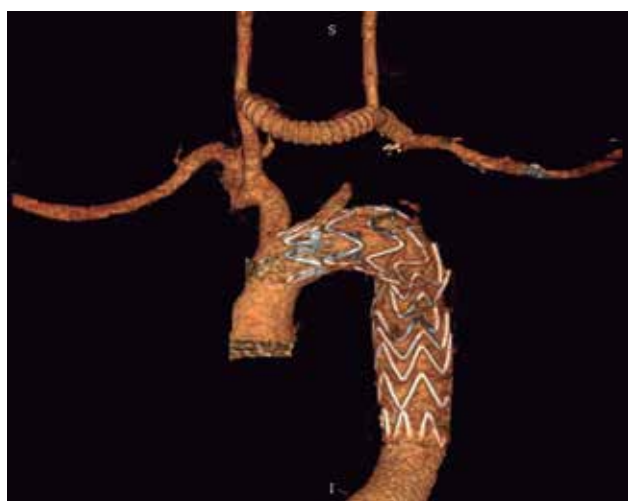


Рис. 3. 3D-реконструкция КТ-аортографии через 6 месяцев после операции. См. на стр. 131.



Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴



Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

*Симпатическая НС – симпатическая нервная система

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета₁-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения иотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать, не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг; 3,75 мг; 5 мг; 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения – часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*. Центральная нервная система – часто: головокружение*, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХСН и нетяжелые формы бронхиальной астмы, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемия) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии; AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии могут возникнуть усиление симптомов), спазм (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoprolol V10.0 2014May23. **Конкор® AM (бисопролол+амлодипин).** Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета₁-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальцевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия, шок (в т.ч. кардиогенный), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, обструкция выходящего отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения иотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла (СССУ), синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин), симптоматическая артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз. По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжеывая. Продолжительность лечения. Долгосрочная терапия. Рекомендуются постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), нарушения со стороны органов зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка, общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки, нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль*, головокружение*, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение холода или онемения в конечностях, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. ** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальцевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечной недостаточности осложненной и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели АУС могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T_{1/2} и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения α-адреноблокаторов). Пациенты с спазмом или спазмом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета₁-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета₁-адренорецепторов периперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета₁-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета₁-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета₂-адреномиметика. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с минимальной возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, нерешительности, физической нагрузки, кашля). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlopidine V5.0 2015Oct12



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) 4,084
импакт-фактор (2016) 0,713

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 Клешеногов А. С.

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 (11) 2018

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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

Чернявский А. М. (Новосибирск)

Морозова Е. Ю.
Таратухин Е. О.
Родионова Ю. В.
Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
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 Виигимаа (Эстония)

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

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) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Kleschenogov A. S.

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (11) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

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

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

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)

Chernyavskiy A. M. (Novosibirsk)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

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)

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)

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)

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)

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6

Обращение к читателям

7

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Чернявский А. М., Ляшенко М. М., Сирота Д. А.,
Хван Д. С., Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Лукинов В. Л.
Гибридные технологии при хирургическом лечении
проксимальных расслоений аорты

8

Chernyavsky A. M., Lyashenko M. M., Syrota D. A.,
Khvan D. S., Kozlov B. N., Panfilov D. S., Lukinov V. L.
Hybrid technology in the surgical treatment of proximal
aortic dissection

Каменская О. В., Клинова А. С., Логинова И. Ю.,
Чернявский А. М., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.
Факторы, влияющие на динамику качества жизни после
хирургического лечения расслоения восходящего
отдела и дуги аорты

14

Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu.,
Chernyavsky A. M., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.
Factors which influence the quality of life after surgical
treatment of the dissection of ascending aorta and aortic
arch

Баяндин Н. Л., Кротовский А. Г., Васильев К. Н.,
Моисеев А. А., Сетынь Т. В.
Сравнительные результаты хирургического
и транскатетерного (TAVI) лечения аортального стеноза
у больных старше 75 лет

21

Bayandin N. L., Krotovsky A. G., Vasilyev K. N., Moiseev A. A.,
Setyn T. V.
Comparative results of surgical and transcatheter (TAVI)
treatment of aortic stenosis in patients over 75 years old

Тарасов Р. С., Шушпанников П. А., Ганюков В. И.,
Сизова И. Н.

27

Tarasov R. S., Shushpannikov P. A., Ganyukov V. I.,
Sizova I. N.
Results of endovascular correction of atrial septal defect
and early heart remodeling in children of preschool
and school age

Результаты эндоваскулярной коррекции
дефекта межпредсердной перегородки и раннее
ремоделирование сердца у детей дошкольного
и школьного возраста

Вершинина Е. О., Репин А. Н.

34

Vershinina E. O., Repin A. N.
Predictors of long-term fatal cardiovascular events after
planned percutaneous coronary interventions

Предикторы отдалённых фатальных сердечно-
сосудистых событий после плановых чрескожных
коронарных вмешательств

Логинова И. Ю., Каменская О. В., Прохорихин А. А.,
Таркова А. Р., Кретов Е. И., Ломиворотов В. В.,
Караськов А. М.

44

Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V., Prokhorikhin A. A.,
Tarkova A. R., Kretov E. I., Lomivorotov V. V.,
Karaskov A. M.
Results of endovascular treatment of aortic valve disease
in patients with intermediate surgical risk

Результаты эндоваскулярного лечения аортального
порока сердца у пациентов промежуточного
хирургического риска

Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М.,
Зубарев Д. Д., Караськов А. М.

50

Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Zubarev D. D.,
Karaskov A. M.
The first experience of implantation of the transcatheter
aortal valve prosthesis "MedLab-KT"

Первый опыт имплантации транскатетерного протеза
аортального клапана "МедЛаб-КТ"

Помешкина С. А., Солодухин А. В., Беззубова А. А.,
Яницкий М. С., Барбараш О. Л.

58

Pomeshkina S. A., Solodukhin A. V., Bezzubova A. A.,
Yanitsky M. S., Barbarash O. L.
The relationship between adherence to therapy and the style
of communicative interaction of the attending physician and
patients undergoing coronary artery bypass graft

Связь приверженности к терапии подвергшихся
коронарному шунтированию пациентов с их оценкой
стиля коммуникативного взаимодействия лечащего врача

Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н.,
Хлынин М. С., Сазонова С. И., Шварцман А. Д.,
Суранова Г. Ж., Попов С. В.

65

Atabekov T. A., Batalov R. E., Krivolapov S. N.,
Khlynin M. S., Sazonova S. I., Shvarzman A. D.,
Suranova G. Zh., Popov S. V.
Reducing fluoroscopy time during cardioverter-defibrillator
implantation, performed with considering of myocardium
perfusion scintigraphy results in patients with coronary
artery disease

Уменьшение времени рентгеноскопии при имплантации
кардиовертера-дефибриллятора, проводимой с учетом
данных перфузионной сцинтиграфии миокарда,
у пациентов с ишемической болезнью сердца

Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Затолокин В. В., Пономаренко И. В., Ходашинский И. А., Шипулин В. М. Профилактика геморрагических осложнений при операциях на грудной аорте

70

Panfilov D. C., Kozlov B. N., Zatolokin V. V., Ponomarenko I. V., Khodashinsky I. A., Shipulin V. M. Prevention of hemorrhagic complications during operations on the thoracic aorta

Прохорихин А. А., Таркова А. А., Зубарев Д. Д., Фартаков Е. И., Малаев Д. У., Бойков А. А., Каменская О. В., Кретов Е. И.

77

Prokhorikhin A. A., Tarkova A. A., Zubarev D. D., Fartakov E. I., Malaev D. U., Boykov A. A., Kamenskaya O. V., Kretov E. I.

Хирургические аспекты и непосредственные результаты одноцентрового проспективного регистра транскатетерной имплантации протеза аортального клапана (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-77-82)

Surgical aspects and results of a single-center prospective register of transcatheter aortic valve implantation (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-11-77-82)

Рутковская Н. В., Стасев А. Н., Кондюкова Н. В., Кузьмина О. К., Фанасков В. Б., Барбараш Л. С. Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани реципиентов с сохранной функцией и кальциевой дегенерацией биопротезов клапанов сердца (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-83-88)

83

Rutkovskaya N. V., Stasev A. N., Kondyukova N. V., Kuzmina O. K., Fanaskov V. B., Barbarash L. P. Comparative assessment of bone mineral density in recipients with preserved function and calcium degeneration of heart valve bioprotheses (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-11-83-88)

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишчикова Д. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания

89

Podzolkov V. I., Pisarev M. V., Zateyshchikova D. A. Angiotensin receptor blockers: rational prescription tailored to the cardiovascular risk and comorbidities

Конради А. О., Ратова Л. Г., Емельянов И. В., Недошивин А. О.

96

Konradi A. O., Ratova L. G., Emelyanov I. V., Nedoshivin A. O.

Роль бета-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии в рекомендациях ESC/ESH 2018

The role of beta-blockers in the treatment of hypertension in 2018 ESC/ESH guidelines

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Недогода С. В., Сабанов А. В.

100

Nedogoda S. V., Sabanov A. V.

Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики

Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice

Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л., Клейн Г. В., Аксентьев С. Б., Платонов Д. Ю., Вышлов Е. В., Пономарев Э. А., Рабинович Р. М., Макаров Е. Л., Кулибаба Е. В., Юневич Д. С., Крицкая О. В., Баранов Е. А., Талибов О. Б., Герасимец Е. А.

110

Markov V. A., Duplyakov D. V., Konstantinov S. L., Klein G. V., Aksentev S. B., Platonov D. Yu., Vyshlov E. V., Ponomarev E. A., Rabinovich R. M., Makarov E. L., Kulibaba E. V., Yunevich D. S., Kritskaia O. V., Baranov E. A., Talibov O. B., Gerasimets E. A.

Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1

Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1

Галеева З. М., Галявич А. С., Балеева Л. В., Сафина Э. Г., Сорокина О. В.

117

Galeyeva Z. M., Galyavich A. S., Baleyeva L. V., Safina E. G., Sorokina O. V.

Подбор гипотензивной терапии у пожилых пациентов, комбинированная терапия: тиазидоподобные диуретики и блокаторы кальциевых каналов

Selection of antihypertensive therapy in elderly patients, combination therapy: thiazide-like diuretics and calcium channel blockers

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL STUDY

Лебедева А. И., Муслимов С. А., Гареев Е. М., Попов С. В., Афанасьев С. А.

123

Lebedeva A. I., Muslimov S. A., Gareev E. M., Popov S. V., Afanasiev S. A.

Стимуляция аутологических прогениторных и коммитированных клеток в ишемически поврежденном миокарде (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-123-129)

Stimulation of autologous progenitor and committed cells in ischemically damaged myocardium (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-11-123-129)

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Чернявский М. А., Жердев Н. Н., Чернова Д. В.,
Чернов А. В., Кудяев Ю. А., Гусев А. А.

Случай гибридного хирургического лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты у пациента с впервые выявленной коарктацией аорты (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-130-132)

Щукин Ю. В., Сухоруков В. В., Рябов А. Е.,
Буклешева И. М., Германов В. А., Кругомов А. В.,
Айдумова О. Ю.

Эмболизация коронарно-легочной фистулы огибающей артерии у пациента с перенесенным инфарктом миокарда и имплантированным электрокардиостимулятором (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-133-136)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Шарифулин Р. М., Богачев-Прокофьев А. В.,
Журавлева И. Ю., Тимченко Т. П., Железнев С. И.,
Караськов А. М.

Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-137-144)

Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю.
Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-145-152)

ИНФОРМАЦИЯ

ESC CardioMed — новое электронное Руководство по сердечно-сосудистой медицине Европейского общества кардиологов (ЕОК) (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-11-153-155)

CLINICAL CASES

130 Chernyavsky M. A., Zherdev N. N., Chernova D. V.,
Chernov A. V., Kudaev Yu. A., Gusev A. A.

A clinical case of hybrid surgical treatment of aortic arch saccular aneurysm in a patient with newly diagnosed aortic coarctation (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-11-130-132)

133 Schukin Yu. V., Sukhorukov V. V., Ryabov A. E.,
Buklesheva I. M., Germanov V. A., Krugomov A. V.,
Aydumova O. Yu.

Embolization of the coronary-pulmonary fistula of the circumflex artery in a patient with a myocardial infarction and an implanted pacemaker (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-11-133-136)

LITERATURE REVIEWS

137 Sharifulin R. M., Bogachev-Prokofiev A. V.,
Zhuravleva I. Yu., Timchenko T. P., Zheleznev S. I.,
Karaskov A. M.

The results of transcatheter mitral valve replacement (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-11-137-144)

145 Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu.
Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-11-145-152)

INFORMATION

153 ESC CardioMed — the new electronic ESC
Textbook of Cardiovascular Medicine
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2018-11-153-155)

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

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2018):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторами из Австралии, Bayfield, et al. (2018) проведён мета-анализ исследований вопроса о курении относительно результатов кардиохирургических операций. Включено 13 исследований с общим числом пациентов 34230. Сравнение проводилось по показателю курение в настоящее время или курение в анамнезе относительно события кардиохирургического вмешательства. Между двумя группами не было различий в летальности. У курильщиков был выше риск лёгочных осложнений (отношение шансов, ОШ=1,44) и послеоперационной пневмонии (ОШ=1,62), но меньше риск почечных осложнений (ОШ=0,82) в сравнении с бывшими курильщиками. Была тенденция к более высокому риску послеоперационного инфаркта миокарда. Не было различий по неврологическим осложнениям, раневой инфекции, длительности пребывания в палате интенсивной терапии.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Публикуются данные исследования неинвазивной радиоабляции при желудочковой тахикардии (ЖТ). Robinson, et al. (2018), провели проспективные исследования I-II фазы неинвазивной радиоабляции у взрослых с рефрактерной медикаментозному лечению желудочковой тахикардией или кардиомиопатией с желудочковыми экстрасистолами. Было включено 19 пациентов. Среднее число эпизодов ЖТ было спустя 90 дней уменьшено со 119 до 3. Снижены были также число шоков имплантированного дефибриллятора и его антитахикардического навязывания ритма. Выживаемость была 89% спустя полгода и 72% спустя год. Частота применения двух антиаритмических средств снизилась с 59% до 12% пациентов. Увеличилось качество жизни пациентов.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Иранские исследователи, Moghadamnia, et al. (2018), оценили связь частоты госпитализаций по поводу инфаркта миокарда (ИМ) с температурой атмосферного воздуха. Они объединили данные по госпитализациям и ежедневные данные о температуре окружающего воздуха (от -0,2° C до 34,7° C) в период с 2005 по 2014гг. Сравнение проводилось между 75-м и 99-м процентилями, а по отношению к холоду — между 1-м и 25-м процентилями. Оказалось, что кумулятивный эффект жары достоверно с относительным риском 2,04 увеличивает частоту событий ИМ. Для холода такой связи не было. Чем выше температура, тем выше риск ИМ, достигая максимума при 38° C.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Непальские авторы, Shrestha, et al. (2018), изучали артериальную гипертензию (АГ) в качественной методологии, а именно, провели 35 фокус-групп с больными вновь диагностированной АГ, оценивая факторы влияния на лечение. Показано, что пациенты подвержены непониманию и мифам вокруг АГ и её лечения. Основ-

ными особенностями патологии были указаны отсутствие выраженных симптомов, нежелание принимать препараты, низкий воспринимаемый риск заболевания, трудности изменения образа жизни (диета, активность), нехватка коммуникации и нехватка доверия представителям медицины. Способствующими факторами были страх предполагаемых последствий болезни, помощь семьи в приверженности диете и образу жизни.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Опубликованы свежие рекомендации Американского кардиологического общества (совместно с рядом других обществ) по ведению пациентов с повышенным уровнем холестерина.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Американские авторы, Ngueta, et al. (2018), изучали, влияет ли возраст начала половой жизни у женщин на развитие артериальной гипертензии. Они включили почти 40 тыс. женщин в многофакторный анализ. Первый сексуальный опыт до 19 лет повышал шанс развития АГ на 20% в сравнении с возрастом после 19 лет. На эту взаимосвязь влияла этническая принадлежность. Для белых нелатиноамериканских женщин шанс АГ снижался на 34% при возрасте старше 19 лет; у латиноамериканских женщин риск АГ в возрасте до 19 лет повышался на 38%. У афроамериканок возраст первого сексуального опыта не влиял на развитие гипертензии.

(По данным: *J Hypertens*, 2018)

Авторы из Германии, Skardelly, et al. (2018), оценили ведение нейрохирургами пациентов, находящихся на постоянной антитромбоцитарной терапии. В опрос был включён 141 врач. В 61% центре не было чётких алгоритмов по ведению таких пациентов. Были существенные различия в подходах к ведению пациентов, принимающих антикоагулянты и антитромбоцитарные средства: например, ацетилсалициловая кислота отменялась в 22%, её приём продолжался в 35% и в 35% центров пациент временно переводился на другой препарат.

(По данным: *Acta Neurochir Wien*, 2018)

Испанские авторы, Fernandez-Baltar, et al. (2018) рассмотрели безопасность постоянной антитромботической терапии в связи с чрескожной нефролитотомией. Ретроспективно были включены данные 301 пациента, подвергнутого данной операции. Оценивались кровотечения, снижение уровня гемоглобина, необходимость гемотрансфузий в группах с отменой и с продолженной терапией. Показано, что отмена препаратов безопасна и не ведёт, в частности, к тромбозамболическим осложнениям в течение 1 года. Тем не менее, авторы отмечают, что подходы нужно стратифицировать.

(По данным: *Urolithiasis*, 2018)

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию в этом номере журнала представлены статьи, посвященные новым методам лечения тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, где последние достижения кардиохирургии и интервенционной кардиологии настолько тесно переплелись, что родилась новая хирургическая технология, которая впитала в себя лучшие черты этих направлений. Мы являемся не только свидетелями, но и участниками создания новой хирургической технологии, которую назвали гибридной. Как я уже говорил, эта технология сочетает в себе малоинвазивность интервенционной кардиологии и радикальность открытой кардиохирургии. Применение подобного подхода в лечении сердечно-сосудистых заболеваний значительно расширяет возможности оказания медицинской помощи пациентам, которым раньше отказывали из-за риска фатальных осложнений. Гибридные технологии не только расширяют возрастной диапазон пациентов, но и снижают хирургическую травму: в одних случаях, за счет уменьшения размеров хирургического доступа; в других — за счет отказа от искусственного кровообращения; в третьих — за счет отказа от кардиоплегической остановки сердца. Снижение риска хирургического вмешательства позволяет расширить оказание медицинской

Александр Михайлович Чернявский
д.м.н., профессор



помощи пациентам в пожилом и старческом возрасте, особенно с дегенеративными заболеваниями аорты и аортального клапана.

Надеюсь, что статьи, представленные в этом номере журнала, расширят медицинский кругозор и будут не только интересны для кардиологов и кардиохирургов с научной точки зрения, но и полезны в повседневной врачебной практике.

Гибридные технологии при хирургическом лечении проксимальных расслоений аорты

Чернявский А. М.¹, Ляшенко М. М.¹, Сирота Д. А.¹, Хван Д. С.¹, Козлов Б. Н.², Панфилов Д. С.², Лукинов В. Л.³

Цель. Оценить накопленный опыт ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина и НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск в хирургическом лечении расслоений аорты I типа по Де Бейки с помощью гибридных методик ("замороженный хобот слона") по сравнению с классическими стандартными вмешательствами.

Материал и методы. В исследование включены пациенты, оперированные последовательно в период с 2001 по 2017 гг с диагнозом: острое и подострое расслоение аорты I типа по Де Бейки. Выполнено ретроспективное наблюдательное сравнение результатов хирургического лечения двух групп пациентов: с применением стандартных хирургических подходов (косой агрессивный анастомоз или полное протезирование дуги аорты многобраншевым протезом) и вмешательство по типу "замороженного хобота слона" (frozen elephant trunk — FET). В группы вошли 70 и 31 пациент, соответственно. С целью повышения достоверности результатов по методике propensity score match. Оценивались летальность и заболеваемость в послеоперационном периоде, частота развития аорто-связанных событий за период наблюдения.

Результаты. Летальность и частота осложнений между группами в раннем и отдаленном послеоперационном периодах не отличалась. При оценке аорто-связанных событий в отдаленном периоде группы статистически значимо различались в пользу гибридных вмешательств ($p=0,005$).

Заключение. Гибридная методика реконструкции грудного отдела аорты по типу "замороженного хобота слона" позволяет выполнить одномоментную реконструкцию аорты при ее "многозатяжном" поражении. Наблюдение пациентов в отдаленном периоде позволяет заявить о длительном, стабильном результате хирургического лечения при отсутствии дополнительных периоперационных рисков.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):8–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-8-13>

Ключевые слова: аорта, замороженный хобот слона, расслоение, хирургия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ номер проекта 17-75-30009.

ID исследования. Исследование зарегистрировано на ресурсе clinicaltrials.gov. Unique Protocol ID: CASTLE NRICP NCT03349164.

¹ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ³Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, сердечно-сосудистый хирург, лауреат премии правительства Российской Федерации, заслуженный деятель науки РФ, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Ляшенко М. М.* — к.м.н., м.н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0001-8675-8303, Сирота Д. А. — к.м.н., с.н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, зав. кардиохирургическим отделением аорты и коронарных артерий, сердечно-сосудистый хирург, врач первой квалификационной категории, ORCID: 0000-0002-9940-3541, Хван Д. С. — к.м.н., м.н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0002-5925-2275, Козлов Б. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, сердечно-сосудистый хирург, зав. Кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Панфилов Д. С. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Лукинов В. Л. — к.м.н., с.н.с. лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, ORCID: 0000-0002-3411-508X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): maks183@yandex.ru

FET — frozen elephant trunk, PSM — propensity score match, ДИ — доверительный интервал, Аок — аортальный клапан, АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ИК — искусственное кровообращение, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 16.10.2018

Рецензия получена 22.10.2018

Принята к публикации 29.10.2018

Hybrid technology in the surgical treatment of proximal aortic dissection

Chernyavsky A. M.¹, Lyashenko M. M.¹, Syrota D. A.¹, Khvan D. S.¹, Kozlov B. N.², Panfilov D. S.², Lukinov V. L.³

Aim. To assess results of Meshalkin National Research Medical Center and Tomsk National Research Medical Center in surgical treatment of DeBakey type I aortic dissection using hybrid technologies ("frozen elephant trunk") compared with classical standard interventions.

Material and methods. The study included patients operated on successively in the 2002-2010 timeframe with a diagnosis of acute and subacute DeBakey type I aortic dissection. A retrospective observational comparison of the surgical treatment results of patients (two groups) was performed: using standard surgical approaches (beveled anastomosis or aortic arch replacement using multi-branched prosthesis) and frozen elephant trunk (FET) intervention. The groups included 70 and 31 patients, respectively. Mortality and morbidity were evaluated in the postoperative period, the frequency of aorto-related events — during the observation period.

Results. Mortality and the frequency of complications between the groups in the early and late postoperative periods did not differ. Aorto-related events of the groups in the long-term period differed statistically significantly in favor of hybrid interventions ($p=0,005$).

Conclusion. The hybrid technology of thoracic aorta reconstruction using "frozen elephant trunk" type allows to make one-step reconstruction of the aorta during its multilevel lesion. Observation of patients in the long-term period allows us to announce of a longtime, stable result of surgical treatment in the absence of additional perioperative risks.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):8–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-8-13>

Key words: aorta, frozen elephant trunk, dissection, surgery.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation 17-75-30009.

Trial ID. The study is registered on clinicaltrials.gov. Unique Protocol ID: CASTLE NRICP NCT03349164.

¹Meshalkin National Research Medical Center of RAS, Novosibirsk; ²Tomsk National Research Medical Center of RAS; Tomsk; ³The Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of RAS, Novosibirsk, Russia.

Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Lyashenko M. M. ORCID: 0000-0001-8675-8303, Syrota D. A. ORCID: 0000-0002-9940-3541, Khvan D. S. ORCID: 0000-0002-5925-2275, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Panfilov D. S. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Lukinov V. L. ORCID: 0000-0002-3411-508X.

Received: 16.10.2018 **Revision Received:** 22.10.2018 **Accepted:** 29.10.2018

Расслоение грудного отдела аорты — грозное заболевание сердечно-сосудистой системы, связанное с возрастными изменениями в стенке аорты, а также врожденными патологиями соединительной ткани [1]. Заболеваемость составляет 6 случаев на 100 тыс. населения в год [2]. Показания к хирургическому лечению у пациентов с этой патологией абсолютны, т.к. без хирургического вмешательства годовая летальность составляет примерно 90% [1]. Хирургическое вмешательство, традиционно выполняемое при расслоении аорты I типа, — это протезирование восходящего отдела и дуги аорты с иссечением пораженных тканей стенки аорты. Данный подход позволяет добиться хороших ранних послеоперационных результатов с приемлемым уровнем летальности в 10-30% [3, 4]. Но при таком подходе сохранение расслоения на уровне нисходящей грудной аорты приводит к формированию аневризм в течение 5 лет у 15-40% больных [5]. В настоящее время не подлежит сомнению, что сохраняющееся расслоение на уровне торакоабдоминального отдела является существенным фактором риска аневризматической трансформации аорты. В большом количестве работ показано, что при сохранении расслоения на уровне дуги и не оперированной нисходящей грудной аорты аневризмы формировались достоверно чаще [6].

Традиционные методики не исключают угрозы повторных вмешательств, так как расслоение распространяется на несколько отделов аорты, которые не могут быть реконструированы из одного доступа — стернотомии. В результате полная реконструкция патологии аорты при расслоении может растягиваться на годы. В настоящее время в мире развивается гибридное направление, которое сочетает открытые и эндоваскулярные методики во время одного этапа хирургического лечения. Применение гибридных методик при хирургическом лечении расслоений аорты позволяет выполнять операции, в том числе, и на нисходящей части грудной аорты без увеличения времени операции и рисков неблагоприятного исхода для пациента. Отсутствие потенциальных рисков и получение дополнительных преимуществ постепенно сделали данный подход достаточно популярным при хирургии дуги аорты [7]. Как показывают результаты международных регистров, при использовании гибридного протеза для хирургического лечения острого расслоения аорты частота развития аневризм в отдаленном периоде ниже, чем при изолированном протезировании [8]. Следовательно, этим

пациентам реже выставляются показания к повторным эндоваскулярному и открытому хирургическому лечению, что спасает пациента от хирургического вмешательства, улучшает качество жизни и существенно снижает расходы на лечение.

Данная работа отражает накопленный опыт ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина и НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск в хирургическом лечении расслоений аорты I типа по Де Бейки с помощью гибридных методик (“замороженный хобот слона”) по сравнению с классическими стандартными вмешательствами.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, оперированные в клиниках ФГБУ НМИЦ им. Мешалкина (Новосибирск) и НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск), оперированные последовательно в период с 2001 по 2017 гг с диагнозом: острое и подострое расслоение аорты I типа по Де Бейки. Нами было выполнено ретроспективное обсервационное сравнение результатов хирургического лечения двух групп пациентов: с применением стандартных хирургических подходов (косой агрессивный анастомоз или полное протезирование дуги аорты многобраншевым протезом) и вмешательство по типу “замороженного хобота слона” (frozen elephant trunk — FET). В группы вошли 70 и 31 пациент, соответственно. Всем пациентам, вошедшим в исследование, диагноз был подтвержден в дооперационном периоде по результатам ультразвукового и томографического исследования. С учетом ретроспективного характера исследования и неравнозначности групп по отдельным характеристикам производилось выравнивание групп с целью повышения достоверности результатов по методике propensity score match (PSM). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистические методы. Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Проверенные данные обрабатывались методами статистического анализа.

Таблица 1

Расчет и сравнение дооперационных показателей между группами контроля и FET (PSM, caliper=5*ps.sd)

Показатели	Исходные данные до PSM				Данные после PSM			
	Контроль N=70	FET N=31	Разница [95% ДИ]	р-уровень	Контроль N=25	FET N=25	Разница [95% ДИ]	р-уровень
Пол, мужской	55, 79% [68%; 87%]	16, 52% [35%; 68%]	0,3 [0,1; 0,8]	0,009*	16, 64% [45%; 80%]	12, 48% [30%; 67%]	0,5 [0,1; 1,9]	0,393
Синдром Марфана + заб. с/тк	8, 15% [8%; 26%]	15, 48% [32%; 65%]	5,4 [1,8; 17,7]	0,046*	8, 15% [8%; 26%]	13, 52% [33%; 70%]	1,5 [0,4; 6,3]	0,327
АГ	12, 22% [13%; 34%]	6, 19% [9%; 36%]	0,9 [0,2; 2,9]	>0,999	6, 24% [11%; 43%]	4, 16% [6%; 35%]	0,6 [0,1; 3]	0,725
Острое расслоение	15, 27% [17%; 40%]	6, 19% [9%; 36%]	0,6 [0,2; 2,1]	0,448	7, 28% [14%; 48%]	5, 20% [9%; 39%]	0,6 [0,1; 2,9]	0,742
Мальперфузия БЦА + неврологическая симптоматика	6, 11% [5%; 22%]	3, 10% [3%; 26%]	0,9 [0,1; 4,6]	>0,999	2, 8% [2%; 26%]	2, 8% [2%; 25%]	1 [0,1; 14,3]	>0,999
Мальперфузия внутренних органов	9, 16% [9%; 28%]	2, 7% [2%; 21%]	0,4 [0; 2]	0,314	3, 12% [4%; 30%]	2, 8% [2%; 25%]	0,6 [0; 6,2]	>0,999
Ишемия нижних конечностей	10, 19% [10%; 31%]	2, 7% [2%; 21%]	0,3 [0; 1,7]	0,197	2, 8% [2%; 26%]	2, 8% [2%; 25%]	1 [0,1; 14,3]	>0,999
Аортальная недостаточность	35, 64% [50%; 75%]	16, 57% [39%; 73%]	0,8 [0,3; 2,2]	0,636	14, 56% [37%; 73%]	16, 64% [45%; 80%]	1,4 [0,4; 5,1]	0,773
Распространение ложного канала до бифуркации аорты	38, 69% [56%; 80%]	20, 71% [53%; 85%]	1,1 [0,4; 3,5]	>0,999	17, 68% [48%; 83%]	19, 76% [57%; 89%]	1,5 [0,4; 6,3]	0,754
Корень аорты (диаметр, мм)	45,5 [34,25; 54,25] 46,13±14,5	41 [37; 48,5] 42,67±8,33	-2 [-8; 4]	0,458	48 [40; 52] 46,52±10,98	42,5 [37,5; 49,25] 43,29±8,62	-3 [-9; 3]	0,327
Восходящая аорта (диаметр, мм)	56 [50; 68] 59,19±13,04	50,5 [46; 56,25] 51±11,51	-7 [-13; -2]	0,010*	55 [51; 69,75] 59,38±12,17	51 [46; 56] 51,8±11,3	-6 [-14; 0]	0,048*
Дуга аорты (диаметр, мм)	37 [32; 42] 38,72±10,1	39 [35; 47,5] 40±7,59	3 [-2; 6]	0,204	40 [32,25; 45,75] 40,92±12,21	38 [34,5; 45,5] 39,39±7,47	0 [-6; 6]	>0,999
Нисходящая грудная аорт (диаметр, мм)	32 [28; 37] 34,1±12,35	34 [30; 39] 36±8,19	3 [0; 7]	0,108	31 [28; 36] 35,61±16,15	34 [30; 39] 35,67±7,79	3 [-2; 6]	0,171

Примечание: * — статистически значимо различающиеся показатели.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, FET — frozen elephant trunk, AoK — аортальный клапан, АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка. По этой причине для сравнения показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы (первый квартиль; третий квартиль) для числовых данных, процент (нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ) для категориальных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Попарные ассоциации исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

К исходным группам для выравнивания предоперационных показателей применялся метод Caliper Nearest Neighbor Matching.

Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 — © 2009-2016 RStudio, Inc., USA).

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ номер проекта 17-75-30009 (сбор информации, анализ, интерпретация данных).

Результаты

Интраоперационные показатели пациентов представлены в таблице 2. Обращает на себя внимание, что “усложнение” хирургических техник при методике FET не приводило к статистически значимому увеличению длительности основных этапов операции.

Таблица 2

Сравнение операционных показателей между группами

Показатели	Исходные данные до PSM				Данные после PSM			
	Контроль N=70	FET N=31	Разница [95% ДИ]	р-уровень	Контроль N=25	FET N=25	Разница [95% ДИ]	р-уровень
Подключичная канюляция	10, 18% [10%; 30%]	27, 100% [88%; 100%]	Inf [23,9; Inf]	<0,001*	6, 24% [11%; 43%]	24, 100% [86%; 100%]	Inf [12,7; Inf]	<0,001*
Канюляция в восходящую аорту	34, 62% [49%; 73%]	0, 0% [0%; 24%]	0 [0; 0,3]	<0,001*	16, 64% [45%; 80%]	0, 0% [0%; 26%]	0 [0; 0,3]	<0,001*
Длительность ИК, мин	243 [209; 266] 241,02±54,08	222 [210,5; 261] 237,67±55,62	-10 [-31; 12]	0,399	227 [201; 253] 223,92±59,03	223,5 [212,25; 260] 240,04±57,3	10 [-18; 40]	0,471
Длительность окклюзии аорты, мин	156 [130,5; 180] 154,55±35,53	153 [124; 182,5] 155,07±44,76	0 [-19; 19]	0,972	144 [127; 166] 150,96±40,24	161 [131,75; 185,75] 161,62±39,57	10 [-15; 32]	0,447
Время циркуляторного ареста	52 [42,5; 61,75] 53,72±17,95	51 [37,5; 65,5] 51,81±20,86	-1 [-11; 8]	0,756	47,5 [37,5; 61,25] 52,75±25,53	51,5 [38,75; 64,75] 51,92±21,28	2 [-14; 15]	0,697
Наименьшая температура тела	18 [16,05; 20] 18,24±2,72	24 [22,5; 25] 23,56±1,83	6 [5; 7]	<0,001*	18 [16,4; 20] 18,51±2,94	24 [22,75; 25] 23,62±1,76	6 [4; 7]	<0,001*
Клапансохраняющие операции	36, 65% [52%; 77%]	8, 30% [16%; 48%]	0,2 [0,1; 0,7]	0,004*	15, 60% [41%; 77%]	8, 33% [18%; 53%]	0,3 [0,1; 1,2]	0,088

Примечание: * — статистически значимо различающиеся показатели.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, FET — frozen elephant trunk, AoK — аортальный клапан, ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 3

Показатели летальности в раннем послеоперационном периоде

Показатели	Исходные данные до PSM				Данные после PSM			
	Контроль N=70 n, % [95% ДИ]	FET N=31 n, % [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	р-уровень	Контроль N=25 n, % [95% ДИ]	FET N=25 n, % [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	р-уровень
Внутригоспитальный летальный исход	8, 15% [8%; 26%]	2, 7% [2%; 23%]	0,5 [0; 2,6]	0,485	3, 12% [4%; 30%]	2, 8% [2%; 26%]	0,7 [0,1; 6,5]	>0,999
Выживаемость (3-6 мес.)	43, 84% [72%; 92%]	23, 88% [71%; 96%]	1,4 [0,3; 9,1]	0,741	20, 80% [61%; 91%]	20, 87% [68%; 95%]	1,6 [0,3; 12,1]	0,703
Выживаемость (1 год)	40, 100% [91%; 100%]	23, 88% [71%; 96%]	0 [0; 1,5]	0,057	18, 100% [82%; 100%]	20, 87% [68%; 95%]	0 [0; 3]	0,243
Выживаемость (2 года)	35, 95% [82%; 99%]	22, 100% [85%; 100%]	Inf [0,1; Inf]	0,524	16, 100% [81%; 100%]	19, 100% [83%; 100%]	-	>0,999
Выживаемость (3 года)	31, 100% [89%; 100%]	22, 100% [85%; 100%]	Inf [0,1; Inf]	0,524	14, 100% [78%; 100%]	19, 100% [83%; 100%]	-	>0,999

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Также при гибридных вмешательствах во всех случаях выполнялась канюляция правой подключичной артерии или брахиоцефального ствола, обеспечивающая антеградную перфузию головного мозга. Этим можно объяснить и достоверно меньшую степень охлаждения во время циркуляторного ареста в группе FET.

Показатели летальности в раннем послеоперационном периоде статистически достоверно не отличались (табл. 3).

При оценке результатов анализа послеоперационных осложнений (табл. 4) обращает на себя внимание достоверно более частая потребность в продленной ИВЛ в группе FET. Применение технически более сложного гибридного вмешательства не увеличивало частоту больших кровотечений, потребовавших рестернотомии. В то же время, только половина всех

прооперированных пациентов в послеоперационном периоде не имела каких-либо осложнений.

При оценке аорто-связанных событий в отдаленном периоде нами было принято в качестве критериев следующее: вмешательства на торакоабдоминальном отделе аорты, аорта-связанная летальность, максимальный диаметр нисходящей грудной аорты более 55 мм и скорость роста диаметра грудного отдела аорты более 5 мм в год. При сравнении данных показателей группы статистически значимо различались в пользу гибридных вмешательств (рис 1).

Обсуждение

Заболевания аорты, распространяющиеся на дугу и нисходящий грудной отдел аорты, остаются “вызовом” для хирургов. Классической хирургической

Таблица 4

**Сравнение послеоперационных осложнений между группами
стандартных вмешательств и FET (PSM, caliper=5,0*ps.sd)**

Показатели	Исходные данные до PSM				Данные после PSM			
	Контроль N=70 n, % [95% ДИ]	FET N=31 n, % [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	р-уровень	Контроль N=25 n, % [95% ДИ]	FET N=25 n, % [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	р-уровень
Реоперации открытые во время госпитализации (кровотечения)	5, 9% [4%; 20%]	3, 11% [4%; 28%]	1,2 [0,2; 7]	>0,999	3, 12% [4%; 30%]	3, 12% [4%; 31%]	1 [0,1; 8,7]	>0,999
Церебральные неврологические осложнения	12, 23% [13%; 36%]	2, 7% [2%; 23%]	0,3 [0; 1,4]	0,123	7, 29% [15%; 49%]	2, 8% [2%; 26%]	0,2 [0; 1,4]	0,137
Спинальные неврологические осложнения	1, 2% [0%; 10%]	0, 0% [0%; 12%]	0 [0; 76,5]	>0,999	1, 4% [1%; 20%]	0, 0% [0%; 14%]	0 [0; 39]	>0,999
Гемодиализ	8, 15% [8%; 27%]	8, 30% [16%; 48%]	2,3 [0,7; 8,4]	0,147	5, 21% [9%; 40%]	7, 29% [15%; 49%]	1,6 [0,3; 7,5]	0,740

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

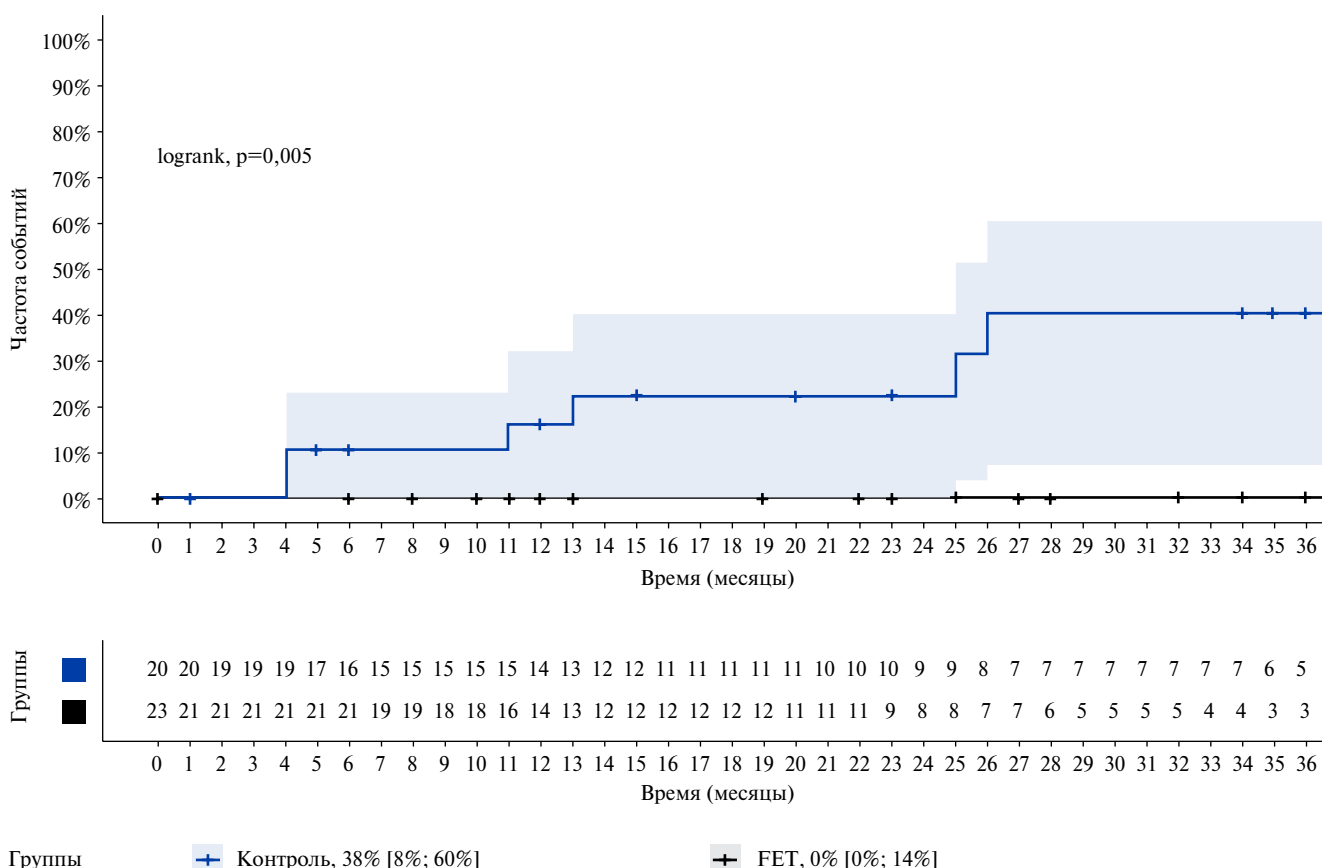


Рис. 1. Кривая Каплан-Мейера возникновения аорта-связанных событий в послеоперационном периоде между группами стандартных хирургических вмешательств и FET в течение 3 лет после операции.

тактикой при расслоении, распространяющимся на несколько сегментов аорты, является ее протезирование в несколько этапных операций. Стандартно требуется два больших хирургических вмешательства для радикального устранения патологии: протезирование восходящего отдела и/или дуги аорты

из стернотомии и протезирование грудного/торако-абдоминального отдела аорты из боковой торакотомии/торакофренолюмботомии [9]. Каждое из этих вмешательств сопровождается достаточно высокой летальностью и периоперационными осложнениями [10].

Гибридная техника “замороженного хобота слона” сочетает длительный надежный эффект от протезирования восходящего отдела и/или дуги аорты с безопасностью эндоваскулярного лечения нисходящего отдела грудной аорты. Данный вид вмешательства в нашем исследовании продемонстрировал безопасность по сравнению с классическим “первым” этапом реконструкции при проксимальном расслоении. Согласно полученным данным не было получено статистически достоверной разницы между вмешательствами в отношении периоперационной летальности ($p=0,485$), частотой осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p=0,099$). Несмотря на кажущееся усложнение хирургического вмешательства и технологическую загруженность, временные показатели длительности основного этапа операции не отличались в исследуемых группах (длительность искусственного кровообращения $241,02 \pm 54,08$ мин и $237,67 \pm 55,62$ мин, соответственно, $p=0,399$; длительность гипотермического циркуляторного ареста $53,72 \pm 17,95$ мин и $51,81 \pm 20,86$ мин, соответственно, $p=0,756$). Наши данные не противостоят современным публикациям, утверждающим об отсутствии дополнительных периоперационных рисков при использовании гибридных техник [11].

Особого внимания заслуживает состояние нисходящего отдела грудной аорты после выполненной операции на проксимальных отделах. “Классические” методики не позволяют гарантировать отсутствие аневризматической дегенерации торакоабдоминального отдела аорты [12–14]. Напротив, протези-

рование восходящего отдела и дуги аорты с одномоментным эндопротезированием нисходящей грудной аорты позволяет избежать осложнений, связанных с нижележащими отделами аорты [8, 15]. В нашей группе пациентов данное положение было подтверждено и выявлена статистически достоверная разница в частоте аорта-связанных событий на уровне торакоабдоминального отдела в зависимости от метода реконструкции проксимальной части аорты (logrank test, $p=0,005$) в пользу гибридной методики.

Заключение

Гибридная методика реконструкции грудного отдела аорты по типу “замороженного хобота слона” позволяет выполнить одномоментную реконструкцию аорты при ее “многоэтажном” поражении. Наблюдение пациентов в отдаленном периоде позволяет заявить о длительном, стабильном результате хирургического лечения при отсутствии дополнительных периоперационных рисков. На наш взгляд, в настоящее время гибридная методика реконструкции грудного отдела аорты по методике “замороженного хобота слона” должна рассматриваться как метод выбора при лечении расслоений аорты I типа по Де Бейки в подходящих клиничко-анатомических ситуациях.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ номер проекта 17-75-30009.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJ, Kittle CF. Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiol.* 1972 Aug;30(3):263-73. PMID: 4557973.
2. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, on behalf of the Oxford Vascular Study PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk-factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation.* 2013;127(20):2031-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
3. Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58,24:2455-74. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.067.
4. Gordeev ML, Uspenskij VE, Bakanov AY, et al. Reconstructive interventions on the aortic arch in surgical treatment of aneurysms and dissections of the ascending aorta. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016;20(4):45-57. (In Russ.) Гордеев М.Л., Успенский В.Е., Баканов А.Ю. и др. Реконструктивные вмешательства на дуге аорты при хирургическом лечении аневризм и расслоений восходящего отдела аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2016;20(4):45-57. doi:10.21688-1681-3472-2016-4-45-57.
5. Tan ME, Morshuis WJ, Dossche KM, et al. Long-term results after 27 years of surgical treatment of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2005 Aug;80(2):523-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.02.059.
6. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jul 28;66(4):350-8. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.029.
7. Di Bartolomeo R, Pacini D, Savini C, et al. Complex thoracic aortic disease: single-stage procedure with the frozen elephant trunk technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Dec;140(6 Suppl):S81-5; discussion S86-91. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.07.039.
8. Shrestha M, Beckmann E, Krueger H, et al. The elephant trunk is freezing: The Hannover experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 May;149(5):1286-93. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.01.044.
9. Safi HJ, Miller CC, 3rd, Estrera AL, et al. Optimization of aortic arch replacement: two-stage approach. *Ann. Thorac Surg.* 2007;83:S815-8. discussion S24-31 doi:10.1016/j.athoracsur.2006.11.014.
10. Etz CD, Plestis KA, Kari FA, et al. Staged repair of thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms using the elephant trunk technique: a consecutive series of 215 first stage and 120 complete repairs. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:605-15. doi:10.1016/j.ejcts.2008.04.045.
11. Jakob H, Tsagakis K, Pacini D, et al. The international E-vita Open registry: data sets of 274 patients. *J Cardiovasc Surg.* 2011;52:717-23. PMID: 21894139.
12. Gariboldi V, Grisoli D, Kerbaul F, et al. Long-term outcomes after repaired acute type A aortic dissections/Interactive, CardioVascular and Thoracic Surgery. 2007;6:47-51. PMID: 17669766.
13. Chernyavskij AM, Al'sov SA, Lyashenko MM, et al. The state of the thoracoabdominal aorta after reconstruction of the ascending aorta and arch of the aorta in dissection type I De Bakey. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2013; 6,2:29-35. (In Russ.) Чернявский А.М., Альсов С.А., Ляшенко М.М. и др. Состояние торакоабдоминального отдела аорты после реконструкции восходящего отдела и дуги аорты при расслоении I типа по Де Бейки. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2013; 6,2:29-35. doi:10.21688/1681-3472-2013-2-29-34.
14. Chernyavskij AM, Lyashenko MM, Sirota DA, et al. The fate of the distal aorta after proximal reconstruction for proximal aortic dissection in patients with Marfan syndrome. *Russian journal of cardiology.* 2016;21(11):7-11. (In Russ.) Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Сирота Д.А. и др. Судьба дистальных отделов аорты после проксимальной реконструкции по поводу проксимального расслоения аорты у пациентов с синдромом Марфана. *Российский кардиологический журнал.* 2016;21(11):7-11. doi:10.15829/1560-4071-2016-11-7-11.
15. Kozlov BN, Panfilov DS, Saushkin VV, et al. Hybrid treatment of aortic dissection associated with Kommerell's diverticulum. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2016;22(6):854-5. doi:10.1093/icvts/ivw031.

Факторы, влияющие на динамику качества жизни после хирургического лечения расслоения восходящего отдела и дуги аорты

Каменская О. В., Климова А. С., Логинова И. Ю., Чернявский А. М., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.

Цель. Оценить влияние клинических и интраоперационных факторов на динамику качества жизни (КЖ) после протезирования аорты у пациентов с хроническим расслоением восходящего отдела и дуги аорты.

Материал и методы. В исследование включены 56 пациентов 50 (41-59) лет с хроническим расслоением аорты I типа по ДеБейки. С помощью опросника SF-36 исследовалось КЖ до и в отдаленные сроки (через 12 мес.) после протезирования аорты. Методом многофакторного линейного регрессионного анализа проведена оценка факторов, оказывающих влияние на динамику различных параметров КЖ в отдаленном послеоперационном периоде.

Результаты. До операции почти по всем параметрам опросника пациенты набрали от 52 баллов и ниже, что указывает на очень низкий исходный уровень КЖ. В отдаленные сроки после протезирования аорты выявлено статистически значимое улучшение следующих физических и психоэмоциональных показателей: ролевое функционирование, ($p=0,004$); интенсивность боли, ($p=0,0001$); жизненная активность, ($p=0,009$); социальное функционирование, ($p=0,002$); ролевое эмоциональное функционирование, ($p=0,009$); физическое благополучие, ($p=0,02$); душевное благополучие, ($p=0,03$). При этом, не было отмечено положительной динамики по исходно низким параметрам оценки общего состояния здоровья и показателя психического здоровья.

По данным многофакторного регрессионного анализа, на динамику параметров КЖ в отдаленном периоде после протезирования восходящего отдела и дуги аорты влияют как интраоперационные условия (метод церебральной защиты), так и течение раннего послеоперационного периода (развитие неврологических осложнений, сердечно-легочной недостаточности, фибрилляции предсердий). Такие показатели, как пол, возраст, масса тела, сопутствующая патология, вид протезирования восходящего отдела аорты, время нахождения в отделении интенсивной терапии, время искусственной вентиляции легких не оказывают значимого влияния на КЖ в отдаленный период после операции.

Заключение. Клиническими и интраоперационными факторами, неблагоприятно влияющими на динамику различных показателей КЖ в отдаленные сроки после протезирования восходящего отдела и дуги аорты, явились: церебральная защита в условиях глубокой гипотермии и краниocereбральной гипотермии на фоне системной остановки кровообращения; развитие неврологических осложнений, а также фибрилляция предсердий и сердечно-легочная недостаточность в ранний послеоперационный период.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):14–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-14-20>

Ключевые слова: качество жизни, протезирование аорты, послеоперационные осложнения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФ № 17-75-30009.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Климова А. С.* — к.м.н., н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0003-2845-930X, Логинова И. Ю. — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8591-6461, Караськов А. М. — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, ORCID: 0000-0001-8900-8524.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

klinkovaas@ngs.ru

АПГМ — антеградная перфузия головного мозга, ИК — искусственное кровообращение, КЖ — качество жизни, ОК — остановка кровообращения.

Рукопись получена 27.12.2017

Рецензия получена 18.01.2018

Принята к публикации 25.01.2018

Factors which influence the quality of life after surgical treatment of the dissection of ascending aorta and aortic arch

Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu., Chernyavsky A. M., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.

Aim. To assess the impact of clinical and intraoperative factors on the dynamics of quality of life (QOL) after aortic prosthetics in patients with chronic dissection of ascending aorta and aortic arch.

Material and methods. The study included 56 patients (mean age 50 years) with chronic DeBakey type I aortic dissection. With the help of the SF-36 questionnaire, QOL was examined before and later (12 months) after aortic prosthetics. The method of multivariate linear regression analysis was used to evaluate factors that influence the dynamics of various parameters of QOL in the late postoperative period.

Results. Before the operation, patients scored from 52 points and below almost in all parameters of the questionnaire, which indicates a very low initial level of QOL. In the long-term period after aortic prosthetics, a statistically significant improvement in the following physical and psycho-emotional indicators was noted: role functioning ($p=0,004$); bodily pain ($p=0,0001$); vitality ($p=0,009$); social role functioning ($p=0,002$); emotional role functioning ($p=0,009$); physical health ($p=0,02$); mental health ($p=0,03$). At the same time, there was no positive change in the initial low parameters of general health and psychiatric health perceptions.

According to multivariate regression analysis, the dynamics of QOL parameters in the long-term period after surgical treatment of the dissection of ascending aorta and aortic arch are affected by both intraoperative conditions (cerebral protection method) and the early postoperative period (neurological complications, cardiopulmonary failure, atrial fibrillation). Indicators such as gender, age, body weight, comorbidity, type of prosthesis of the ascending aorta, time spent in the intensive care unit, duration of artificial pulmonary ventilation do not have a significant effect on QOL in the long-term postoperative period.

Conclusion. Clinical and intraoperative factors that adversely affect the dynamics of various indicators of QOL in long-term periods after prosthetics of the ascending aorta and aortic arch were: cerebral protection in conditions of deep hypothermia and craniocerebral hypothermia against the background of systemic circulatory arrest; development of neurological complications, as well as atrial fibrillation and cardiopulmonary failure in the early postoperative period.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):14–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-14-20>

Key words: quality of life, aortic prosthetics, postoperative complications.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. This study was supported by the grant of the Russian National Fund (17-75-30009).

Meshalkin National Research Medical Center of RAS, Novosibirsk, Russia.

Kamenskaya O.V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Klinkova A.S. ORCID: 0000-0003-2845-930X, Loginova I.Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Chernyavsky A.M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Lomivorotov V.V. ORCID: 0000-0001-8591-6461, Karasov A.M. ORCID: 0000-0001-8900-8524.

Received: 27.12.2017 **Revision Received:** 18.01.2018 **Accepted:** 25.01.2018

Хирургия аорты — один из самых интересных, сложных и драматичных вызовов современной сердечно-сосудистой хирургии. Наиболее тяжелый контингент — больные с расслоением аорты I типа по Де Бейки. Распространенность заболевания составляет 6 случаев на 100 тыс. населения в год, смертность не оперированных больных достигает 50% в первые 48 ч. Несмотря на тяжесть состояния, все пациенты с расслоением аорты I типа должны быть оперированы в срочном порядке. Операция позволяет снизить смертность в течение первого месяца, по сравнению с консервативным лечением, с 90 до 30% [1].

В нашем Центре внедрен в практику одноэтапный гибридный подход при хирургическом лечении расслоения аорты I типа по Де Бейки, что позволяет во время одного вмешательства восстановить анатомию аорты на ее значительном протяжении.

В последнее время уделяется особое внимание не только выявлению маркеров неблагоприятного исхода хирургического лечения расслоения аорты, а также определению факторов, влияющих на качество жизни (КЖ) данных пациентов в отдаленном послеоперационном периоде, так как уровень КЖ после операции характеризует ее эффективность [2]. К таким факторам можно отнести возраст, сопутствующую патологию, вид протезирования (с сохранением аортального клапана либо с применением клапаносодержащего кондуита), интраоперационные условия, среди которых особое место занимают методы церебральной защиты, так как исход операции во многом зависит от сохранности центральной нервной системы [3-5]. Также на КЖ после операции могут повлиять различные осложнения, развившиеся в госпитальном периоде. Исследование КЖ подразумевает объективную и адекватную оценку состояния больного, его реакцию на лечение, эмоционально-психологический статус [6]. В связи с этим, изучение факторов, влияющих на динамику КЖ после хирургического лечения у пациентов с расслоением аорты, представляется актуальным.

Цель исследования — оценить влияние клинических и интраоперационных факторов на динамику КЖ после протезирования аорты у пациентов с хроническим расслоением восходящего отдела и дуги аорты.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включено 56 пациентов 50 (41-59) лет с диагнозом хроническое расслоение аорты I типа по Де Бейки за период 2013-2015 гг. Среди них 42 (75%) больных мужского пола, 14 (25%) — женского.

Причиной заболевания у 52 (93%) пациентов был системный атеросклероз, у 4 (7%) выявлен синдром Марфана.

Критерии включения:

1. наличие хронического расслоения аорты I типа по Де Бейки с показаниями к оперативному лечению в виде протезирования восходящего отдела и дуги аорты;
2. наличие по данным компьютерной ангиографии замкнутой системы кровообращения головного мозга.

Критерии исключения:

1. гемодинамически значимое поражение брахиоцефальных артерий;
2. наличие неврологических нарушений;
3. наличие ранее перенесенных операций на сердечно-сосудистой системе, а также крупных полостных операций.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Пациентам выполнялось протезирование восходящего отдела и дуги аорты как с сохранением аортального клапана (при отсутствии морфологических изменений полулунных створок и выраженного — более 45 мм расширения корня аорты), так и с применением клапаносодержащего кондуита. На первом этапе производилось протезирование восходящего отдела аорты в условиях искусственного кровообращения (ИК). По достижении необходимого уровня гипотермии приступали ко второму этапу операции — протезированию дуги аорты. На данном этапе в одном случае во время остановки кровообращения (ОК) в качестве церебральной защиты применялась унилатеральная антеградная перфузия головного мозга (АПГМ) на фоне умеренной гипотермии (23-24° С). При отсутствии технической возможности

проведения АПГМ церебральная защита осуществлялась с помощью общей глубокой гипотермии (18°C) и краниocereбральной гипотермии (охлаждение головы матерчатым шлемом со льдом) на фоне системной ОК. Охлаждение пациента проводилось с температурным градиентом “теплоноситель-тело” $7-8^{\circ}\text{C}$. После завершения протезирования аорты пациент медленно согревался на фоне ИК до температуры в носоглотке 36°C .

У всех больных до оперативного лечения и в отдаленные сроки после операции (через 12 мес.) оценивалось КЖ. Использовалась русская версия опросника SF-36, разработанного John E. Ware в Институте здоровья США [7]. Перевод на русский язык и апробация методики проведена “Институтом клиничко-фармакологических исследований” (г. Санкт-Петербург). Пункты опросника сгруппированы в восемь шкал:

1. Physical functioning (PF) — физическое функционирование: отражает степень, в которой состояние здоровья лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.д.).

2. Role functioning physical (RF) — ролевое функционирование: влияние физического состояния на ролевое функционирование (работа, выполнение обычной деятельности).

3. Bodily pain (BP) — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью.

4. General health perceptions (GH) — общее состояние здоровья: оценка больным своего состояния в настоящий момент.

5. Vitality (VT) — жизненная активность: ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обеспокоенным.

6. Social functioning (SF) — социальное функционирование: определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Role functioning emotional (RE) — ролевое эмоциональное функционирование: предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности.

8. Mental health (MH) — психическое здоровье: характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Первые четыре шкалы отражают физический компонент здоровья, последующие четыре — психологическое здоровье пациента. Показатели шкал варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах. Все шкалы формируют два суммарных показателя: физическое и душевное благополучие — Physical component score (PCS) и Mental component score (MCS).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1 (USA). Данные представлены в виде $Me (Q_{25}-Q_{75})$, а также в численных значениях и процентах. Достоверность различий зависимых величин определяли по критерию Вилкоксона. С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа проведена оценка факторов, оказывающих влияние на динамику различных параметров КЖ в отдаленном послеоперационном периоде с вычислением стандартизованного коэффициента регрессии (β). В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Достоверными принимали значения при уровне $p < 0,05$. Динамика (Δ) показателей КЖ вычислялась по формуле: $((\text{параметр КЖ в отдаленные сроки после операции} - \text{исходный параметр КЖ}) / \text{исходный параметр КЖ}) * 100\%$.

Результаты

В таблице 1 дана клиническая характеристика и периоперационные данные пациентов с проксимальным расслоением аорты.

Среди сопутствующей патологии на первом месте у данных больных являлась гипертоническая болезнь, на втором и третьем местах ишемическая болезнь сердца и порок аортального клапана. В большинстве случаев пациентам выполнялось протезирование восходящего отдела аорты с сохранением аортального клапана.

В таблице 2 представлены послеоперационные данные и осложнения у пациентов с расслоением аорты.

В ранний послеоперационный период отмечено пять летальных исходов: у пациентов 49 и 54 лет в результате развития полиорганной недостаточности; у пациентки 44 лет в результате острого нарушения мозгового кровообращения и у двух пациентов 58 и 65 лет вследствие неконтролируемого кровотечения на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

На рисунке 1 представлены значения шкал КЖ до и в отдаленные сроки после операции у пациентов с проксимальным расслоением аорты.

До операции почти по всем параметрам опросника пациенты набрали от 52 баллов и ниже, что указывает на очень низкий исходный уровень КЖ. Наиболее низкие показатели были выявлены по следующим шкалам: ролевое функционирование (RF), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), ролевое эмоциональное функционирование (RE). По таким показателям, как PF и SF, затрагивающие сферы физического функционирования (самообслуживание,

Таблица 1

**Клиническая характеристика и периоперационные данные пациентов
с хроническим расслоением восходящего отдела и дуги аорты**

Показатели, единицы измерения		n=56
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации, n (%)	I	20 (35,7)
	II	29 (51,8)
	III	7 (12,5)
	IV	0
Индекс массы тела (кг/м ²), (Me, 25-75%)		27,9 [21,3-31,1]
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		10 (17,9)
Гипертоническая болезнь, n (%)		44 (78,6)
Сахарный диабет, n (%)		4 (7,1)
Порок аортального клапана, n (%)		9 (16,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)		8 (14,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)		3 (5,4)
Хроническая почечная недостаточность, n (%)		6 (10,7)
Супракоронарное протезирование восходящей аорты +	Протезирование дуги аорты путем наложения агрессивного косого анастомоза, n (%)	16 (28,6)
	Протезирование восходящего отдела и дуги аорты по типу "хобот слона", n (%)	14 (25)
	Стентирование дуги аорты системой Djumbodis, n (%)	17 (30,4)
Протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом + протезирование дуги аорты путем наложения агрессивного косого анастомоза, n (%)		9 (16,1)
Церебральная защита при протезировании дуги аорты в виде антеградной унилатеральной перфузии головного мозга и умеренной гипотермии, n (%)		30 (53,6)
Церебральная защита при протезировании дуги аорты в виде краниоцеребральной гипотермии на фоне общей глубокой гипотермии, n (%)		26 (46,4)
Время искусственного кровообращения (мин), (Me, 25-75%)		231,8 [196,2-276,4]
Время окклюзии аорты (мин), (Me, 25-75%)		138,7 [111,3-185,4]

ходьба, подъем по лестнице) и социального функционирования (общение) пациенты набрали выше 70 баллов. Вышеизложенные данные свидетельствуют о влиянии патологии аорты как на физическую, так и на эмоциональную стороны жизни.

В отдаленные сроки после операции не вошли в исследование по КЖ семь человек: пятеро умерли в госпитальном периоде и двое через 8 и 9 мес. после операции в результате ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда. За послеоперационный период наблюдения не было зарегистрировано осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, инсульт, повторные операции). Все пациенты выполняли рекомендации по послеоперационному обследованию и лечению.

В отдаленные сроки после протезирования аорты анализ уровня КЖ выявил статистически значимое улучшение следующих физических и психоэмоциональных показателей: RF (p=0,004); BP (p=0,0001); VT (p=0,009); SF (p=0,002); RE (p=0,009); PCS (p=0,02); MCS (p=0,03). В данном случае не наблюдалось статистически значимой положительной динамики параметра физического функционирования (PF), отражающего способность выполнения наиболее простых повседневных физических нагрузок. Это

Таблица 2

**Послеоперационные показатели и осложнения
у пациентов с хроническим расслоением
восходящего отдела и дуги аорты**

Показатели, единицы измерений	n=56
Энцефалопатия, n (%)	5 (8,9)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	4 (7,1)
Все неврологические осложнения, n (%)	9 (16,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (19,6)
Легочно-сердечная недостаточность, n (%)	8 (14,3)
Почечная недостаточность, n (%)	7 (12,5)
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	5 (8,9)
Искусственная вентиляция легких (часы), Me [25;75%]	48,4 [25,3;58,4]
Искусственная вентиляция легких >24 ч, n (%)	14 (25)
Пребывание в отделении интенсивной терапии, (дни), Me [25;75%]	4,2 [3;7]
Острый инфаркт миокарда, n (%)	2 (3,6)
Инотропная поддержка >24 ч, n (%)	8 (14,3)
Рестернотомия, n (%)	4 (7,1)
Госпитальная летальность, n (%)	5 (8,9)
Пребывание в стационаре, (дни), Me [25;75%]	27,9 [20;37]

можно объяснить исходно высоким уровнем данного показателя (от 70 баллов и выше). При этом, не было отмечено статистически значимой положительной динамики по исходно низким параметрам оценки

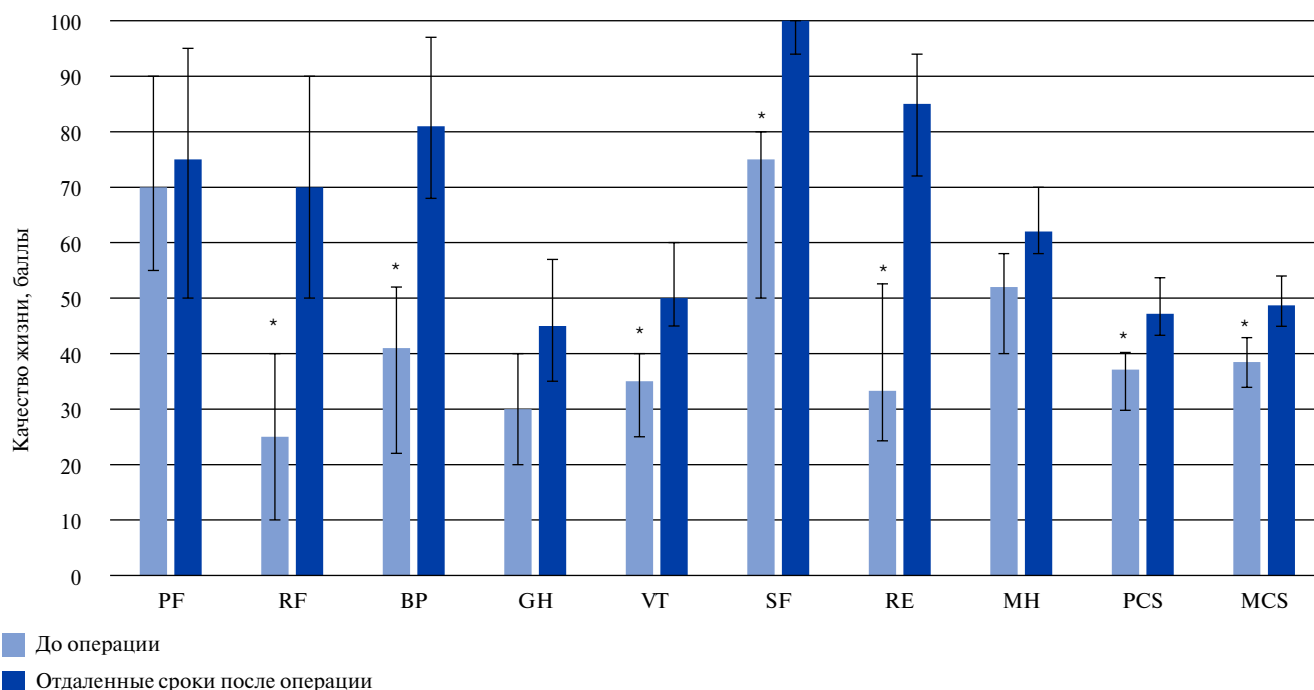


Рис. 1. Распределение баллов согласно опроснику SF-36 до и в отдаленные сроки после протезирования восходящего отдела и дуги аорты.

Примечание: * — статистически значимые различия с послеоперационными показателями ($p < 0,05$).

Сокращения: PF — показатели шкалы физического функционирования, RF — показатели шкалы ролевого функционирования, BP — показатели шкалы интенсивности боли, GH — показатели шкалы общего состояния здоровья, VT — показатели шкалы жизненной активности, SF — показатели шкалы социального функционирования, RE — показатели шкалы ролевого эмоционального функционирования, MH — показатели шкалы психического здоровья, PCS — показатели шкалы физического благополучия, MCS — показатели шкалы душевного благополучия.

Таблица 3

Факторы, влияющие на динамику показателей качества жизни в отдаленный период после протезирования восходящего отдела и дуги аорты (n=49)

Динамика (Δ) показателей КЖ	Предикторы (интраоперационный и ранний послеоперационный периоды)	Коэффициент регрессии (β)	p
PF	Сердечно-легочная недостаточность	-1,044	0,002
RF	Сердечно-легочная недостаточность;	-0,595	0,019
	Фибрилляция предсердий	-0,395	0,060
BP	Сердечно-легочная недостаточность;	-0,622	0,001
	Фибрилляция предсердий	-0,494	0,003
GH	Неврологические осложнения;	-0,676	0,017
	Условия глубокой гипотермии и краниocereбральной гипотермии на фоне системной ОК	-0,466	0,041
VT	Сердечно-легочная недостаточность;	-0,571	0,021
	Фибрилляция предсердий	-0,767	0,023
SF	Сердечно-легочная недостаточность	-0,860	0,002
RE	Сердечно-легочная недостаточность;	-0,875	0,0004
	Фибрилляция предсердий	-0,576	0,051
MH	Условия глубокой гипотермии и краниocereбральной гипотермии на фоне системной ОК;	-0,542	0,032
	Неврологические осложнения;	-0,523	0,012
	Время окклюзии аорты	-0,623	0,061
PCS	Сердечно-легочная недостаточность;	-0,721	0,008
	Фибрилляция предсердий	-0,494	0,036
MCS	Сердечно-легочная недостаточность;	-0,628	0,005
	Фибрилляция предсердий	-0,494	0,008

Сокращения: КЖ — качество жизни, динамика (Δ) показателей КЖ: ((параметр КЖ в отдаленные сроки после операции-исходный параметр КЖ)/исходный параметр КЖ)*100%, PF — показатели шкалы физического функционирования, RF — показатели шкалы ролевого функционирования, BP — показатели шкалы интенсивности боли, GH — показатели шкалы общего состояния здоровья, VT — показатели шкалы жизненной активности, SF — показатели шкалы социального функционирования, RE — показатели шкалы ролевого эмоционального функционирования, MH — показатели шкалы психического здоровья, PCS — показатели шкалы физического благополучия, MCS — показатели шкалы душевного благополучия, ОК — остановка кровообращения.

общего состояния здоровья (GH) и показателя психического здоровья (MH).

Следует также подчеркнуть, что в отдаленном периоде после протезирования аорты наиболее низкие показатели КЖ (от 50 баллов и ниже) оставались по общему состоянию здоровья (GH), жизненной активности (VT), а также по уровню физического и душевного благополучия (PCS, MCS).

С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа выявлены клинические и интраоперационные факторы, влияющие на динамику КЖ в отдаленном периоде после протезирования аорты (табл. 3).

Как показано в таблице 3, на динамику параметров КЖ в отдаленном периоде после протезирования восходящего отдела и дуги аорты влияют как интраоперационные условия (метод церебральной защиты), так и течение раннего послеоперационного периода (развитие неврологических осложнений, сердечно-легочной недостаточности, фибрилляции предсердий). Такие показатели, как пол, возраст, масса тела, сопутствующая патология, вид протезирования восходящего отдела аорты (с сохранением аортального клапана либо с применением клапаносодержащего кондуита), время нахождения в отделении интенсивной терапии, время искусственной вентиляции легких, по данным регрессионного анализа не оказывают значимого влияния на КЖ в отдаленный период после операции. Ограниченное количество факторов, влияющих на КЖ, возможно, связано с небольшой продолжительностью наблюдения в данном исследовании.

Обсуждение

Более полная оценка эффективности хирургического лечения с целью выбора оптимальной тактики реабилитации может быть произведена исследованием КЖ, поскольку это понятие является многофакторным, включая в себя экономические, психосоциальные, технологические и медицинские аспекты [8].

По данным нашего исследования, исходно тяжелая категория пациентов, обусловленная обширной площадью расслоения аорты, сопровождающегося выраженным болевым синдромом, способствует значительному снижению многих показателей КЖ. Через год после протезирования восходящего отдела и дуги аорты у пациентов отмечена положительная динамика по шкале болевого синдрома, что сопровождалось улучшением физического состояния, социальной адаптации и ролевого эмоционального функционирования. Тем не менее, оценка больными своего состояния здоровья (GH), энергичности (VT) оставалась на низком уровне (от 50 баллов и ниже). Несмотря на то, что показатели физического и психологического компонентов здоровья (PCS; MCS) имели положительную динамику, данные параметры в отдаленные

сроки после операции также не превышали 50 баллов.

При выполнении протезирования восходящего отдела и дуги аорты возникают не только технические сложности (длительность оперативного вмешательства, ИК), но и необходимость защиты центральной нервной системы во время ОК, так как все перечисленные факторы могут повлиять на КЖ данных пациентов [8]. Несмотря на удобство для хирурга выполнения системной гипотермической ОК ("сухое" операционное поле, хороший доступ), данный метод имеет свои недостатки. Это неадекватная доставка компонентов метаболизма к головному мозгу и невозможность в достаточной мере обеспечить церебральную защиту, а также увеличение времени операции за счет длительного охлаждения/согревания [9]. В нашем исследовании протезирование проксимального отдела аорты в условиях глубокой гипотермии и краниocereбральной гипотермии на фоне системной ОК, а также развитие неврологических осложнений в госпитальный период, оказывали отрицательное влияние на динамику таких параметров КЖ, как общее состояние здоровья, психическое здоровье и душевное благополучие. На динамику многих параметров КЖ, включая суммарные шкалы физического и душевного благополучия, отрицательное влияние оказывали развитие в ранний послеоперационный период фибрилляции предсердий и сердечно-легочной недостаточности.

В наиболее ранних работах изучались показатели КЖ у пациентов после протезирования грудного отдела аорты в зависимости от интраоперационных условий, где с увеличением продолжительности ОК отмечалось ухудшение параметров физического и психического благополучия. В этой же работе было выявлено, что применение во время ОК АПГМ связано с улучшением показателей КЖ после операции [10], что согласуется с результатами нашего исследования. В более поздних исследованиях было отмечено, что наличие инфаркта миокарда в анамнезе и пожилой возраст способствовали снижению показателя физического благополучия после протезирования проксимального отдела аорты. При этом, проведя многофакторный регрессионный анализ, авторы не обнаружили влияния на КЖ продолжительности ОК или применения АПГМ [11]. В нашем исследовании пол, возраст, масса тела, сопутствующая патология, вид протезирования восходящего отдела аорты по данным регрессионного анализа не оказывают значимого влияния на параметры КЖ в отдаленный период после операции, что, возможно, связано с небольшой продолжительностью наблюдения.

Заключение

Таким образом, по данным нашего исследования, клиническими и интраоперационными факторами,

неблагоприятно влияющими на динамику различных показателей КЖ через 12 мес. после протезирования восходящего отдела и дуги аорты явились церебральная защита в условиях глубокой гипотермии и кранио-церебральной гипотермии на фоне системной ОК; развитие неврологических осложнений, а также фибрилляция предсердий и сердечно-легочная недостаточность в ранний послеоперационный период.

Выявление факторов, влияющих на динамику КЖ в послеоперационный период у пациентов с рассло-

нием восходящего отдела и дуги аорты, позволит улучшить эффективность хирургического лечения путем создания оптимальной программы реабилитации.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 17-75-30009.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:41:2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
2. Ljahova NL. Long-term results and the quality of life of patients after surgical treatment of dissecting aneurysms of the ascending aorta with the transition to the arc. *Annali chirurgi*. 2009; 3: 9-15. (In Russ.) Ляхова Н.Л. Отдаленные результаты и качество жизни пациентов после хирургического лечения расслаивающих аневризм восходящей аорты с переходом на дугу. *Анналы хирургии*. 2009;3:9-15.
3. Kamenskaya OV, Cherniavsky AM, Klinkova AS, et al. Efficiency of various cerebral protection techniques used during the surgical treatment of chronic pulmonary thromboembolism. *J Extra Corpor Technol*. 2015;47:2:95-102.
4. Belov YuV, Charchyan ER, Akselrod BA, et al. Cerebral and visceral organ protection during aortic arch surgery. Intraoperative tactics and monitoring details. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya (Circulation Pathology and Cardiac Surgery)*. 2016;20:4:34-44. (In Russ.) Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Аксельрод Б.А. и др. Защита головного мозга и внутренних органов при реконструктивных вмешательствах на дуге аорты: особенности интраоперационной тактики и мониторинга. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20:4:34-44. doi:10.21688/1681-3472-2016-4-34-44.
5. Klinkova AS, Kamenskaya OV, Cherniavsky AM, et al. The risk of developing neurological complications in prosthetics of the ascending department and the aortic arch. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23:1:124-9. (In Russ.) Клинова А.С., Каменская О.В., Чернявский А.М. и др. Риск развития неврологических осложнений при протезировании восходящего отдела и дуги аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23:1:124-9.
6. Lohse F, Lang N, Schiller W, et al. Quality of Life after Replacement of the Ascending Aorta in Patients with True Aneurysms. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:2:104-10.
7. Data processing instructions obtained by the SF-36 questionnaire. Electronic resource. Company Evidence — URL://http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf (date of the application: 19.08.2014).
8. Hamiko M, Gestrich C, Probst C, et al. Long-term outcome and quality of life in aortic type A dissection survivors. *Thorac and Cardiovasc Surg*. 2015;64:2:91-9. doi:10.1055/s-0035-1548734.
9. Sahu B, Chauhan S, Kiran U, et al. Neurocognitive function in patients undergoing coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: the effect of two different rewarming strategies. *J Cardiothor Vasc Anaesth*. 2009;23:1:14-21. doi:10.1053/j.jvca.2008.07.010.
10. Immer FF, Lippeck C, Barmettler H, et al. Improvement of quality of life after surgery on the thoracic aorta. Effect of antegrade cerebral perfusion and short duration of deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation*. 2004;110,1:11250-55. doi:10.1161/01.cir.0000138387.61103.a0.
11. Olsson C, Franco-Cereceda A. Health-Related Quality of Life in Thoracic Aortic Disease Part II. After Surgery on the Proximal (Root, Ascending, Arch) Aorta. *Aorta*. 2013;1:3:162-70. doi:10.12945/j.aorta.2013.13-029.

Сравнительные результаты хирургического и транскатетерного (TAVI) лечения аортального стеноза у больных старше 75 лет

Баяндин Н.Л.¹, Кротовский А.Г.², Васильев К.Н.¹, Моисеев А.А.², Сетынь Т.В.¹

Цель. Оценить непосредственные результаты транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) в сравнении с открытыми вмешательствами при аортальном стенозе у больных старше 75 лет.

Материал и методы. Нами проанализированы результаты 33 операций протезирования аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом, выполненных в ГБУЗ ГКБ № 15 г. Москвы за период с июня 2012г по сентябрь 2017г. В первую группу вошла 21 операция TAVI. TAVI 15 пациентам выполнялась через бедренную артерию, 6 — трансторакально через верхушку сердца. Всем пациентам при транскатетерном вмешательстве имплантировались клапаны SAPIEN. В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечалось уменьшение градиента систолического давления на клапане до $9,8 \pm 4,06$ мм рт.ст. Площадь отверстия аортального клапана после операции в среднем увеличилась с $0,72 \pm 0,1$ см² до $1,9 \pm 0,3$ см². Для сравнения сформирована контрольная группа из 12 пациентов, которым выполнено протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. Все пациенты имели высокий операционный риск. Euroscore II $6,3 \pm 4,9$, STS $5,2 \pm 3,4$.

Результаты. Летальность в группе TAVI отсутствовала. Послеоперационные осложнения: у 3 пациентов (13,6%) развилась полная поперечная блокада, потребовавшая установки постоянного электрокардиостимулятора, что явилось достоверно более частым осложнением транскатетерных вмешательств.

Достоверно реже в послеоперационном периоде у пациентов отмечаются явления тяжелой острой сердечно-сосудистой недостаточности ($p=0,001$), острой почечной недостаточности ($p=0,05$), пароксизмы фибрилляции предсердий ($p=0,001$). Объем интраоперационной кровопотери достоверно меньше в группе TAVI $147,6 \pm 84,4$ мл и $666,7 \pm 322,9$ мл ($p=0,05$).

Летальность в хирургической группе составила 33% (4 пациента). В хирургической группе в 2 случаях причиной смерти стала полиорганная недостаточность, у двух пациентов острая сердечно-сосудистая недостаточность. Послеоперационные осложнения: кровотечение, потребовавшее рестернотомии — 2 (16,7%), пневмония — 1 (8,3%), сердечная недостаточность в послеоперационном периоде, требующая длительной гемодинамической поддержки — 9 (75%), у одного пациента проводилась механическая поддержка гемодинамики, почечная недостаточность, требующая проведения заместительной почечной терапии — у одного пациента.

Заключение. Несмотря на то, что хирургическое протезирование аортального клапана является “золотым стандартом” лечения пациентов с аортальным стенозом, результаты операций в старшей возрастной группе нельзя считать удовлетворительными из-за высокой частоты послеоперационных

осложнений [5]. TAVI, предложенная Cribier A, et al. в 2002г дает лучшие результаты у пациентов возрастной группы старше 75 лет за счет меньшей частоты осложнений в послеоперационном периоде, меньшей интраоперационной кровопотери, являясь альтернативой для пациентов старшей возрастной группы и высокого операционного риска.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):21–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-21-26>

Ключевые слова: аортальный клапан, аортальный стеноз, транскатетерная имплантация, операционный риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва; ²Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Баяндин Н.Л. — д.м.н., зав. отделением кардиохирургии № 5, ORCID: 0000-0002-9199-5669, Кротовский А.Г. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3837-1726, Васильев К.Н. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 5, ORCID: 0000-0002-3652-7707, Моисеев А.А.* — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета, ResearcherID: U-7134-2018, ORCID: 0000-0003-2431-4429, Сетынь Т.В. — к.м.н., врач-кардиолог отделения кардиохирургии № 5, ORCID: 0000-0001-8703-8471.

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

SAVR — хирургическое протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, ИК — искусственное кровообращение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.03.2018

Рецензия получена 04.04.2018

Принята к публикации 11.04.2018

Comparative results of surgical and transcatheter (TAVI) treatment of aortic stenosis in patients over 75 years old

Bayandin N.L.¹, Krotovsky A.G.², Vasilyev K.N.¹, Moiseev A.A.², Setyn T.V.¹

Aim. To assess the results of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in comparison with open surgery for aortic stenosis in patients over 75 years old.

Material and methods. We analyzed the results of 33 operations of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis performed in the Moscow Municipal Clinical Hospital No. 15 in the period from June 2012 to September 2017. The first group included 21 TAVI operations. In 15 patients TAVI was performed through the femoral artery, 6 — transthoracic through the cardiac apex. All patients with transcatheter intervention were implanted with SAPIEN valves. In the postoperative period all patients showed a decrease in the systolic pressure gradient on the valve to $9,8 \pm 4,06$ mm Hg. Aortic valve area after the operation has increased on average from $0,72 \pm 0,1$ cm² to $1,9 \pm 0,3$ cm². For comparison, a control group of 12 patients who underwent aortic valve replacement under cardiopulmonary bypass was formed. All patients had a high operative risk. Euroscore II $6,3 \pm 4,9$, STS $5,2 \pm 3,4$.

Results. There were no cases of death in the TAVI group. These patients had the

following postoperative complications: 3 patients (13,6%) — complete atrioventricular block, which required permanent pacemaker implantation; it was a significantly more frequent complication of transcatheter interventions.

Less frequently in the postoperative period patients had severe acute cardiovascular failure ($p=0,001$), acute renal failure ($p=0,05$), paroxysmal atrial fibrillation ($p=0,001$). The volume of intraoperative blood loss was significantly less in the TAVI group: $147,6 \pm 84,4$ ml and $666,7 \pm 322,9$ ml ($p=0,05$).

Mortality in the surgical group was 33% (4 patients). In the surgical group in 2 cases the cause of death was multiple organ failure, in two cases — acute cardiovascular failure. Patients from this group patients had the following postoperative complications: bleeding requiring a re sternotomy — 2 (16,7%), pneumonia — 1 (8,3%), heart failure in the postoperative period, requiring prolonged cardiotoxic support — 9 (75%), one patient underwent mechanical hemodynamic support, renal failure requiring renal replacement therapy in one patient.

Conclusion. Even though surgical aortic valve replacement is the "gold standard" for treating patients with aortic stenosis, the results of operations in the older age group is not sufficient due to the high frequency of postoperative complications. TAVI, proposed by Cribier A, et al. in 2002, gives better results in patients over 75 age group due to the lower incidence of complications in the postoperative period, less intraoperative blood loss. We suppose that it is an alternative for patients of the older age group and high operative risk.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):21–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-21-26>

Key words: aortic valve, aortic stenosis, transcatheter implantation, operative risk.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹O. M. Filatov Municipal Clinical Hospital No. 15, Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Bayandin N. L. ORCID: 0000-0002-9199-5669, Krotovsky A. G. ORCID: 0000-0002-3837-1726, Vasilyev K. N. ORCID: 0000-0002-3652-7707, Moiseev A. A. ResearcherID: U-7134-2018, ORCID: 0000-0003-2431-4429, Setyn T. V. ORCID: 0000-0001-8703-8471.

Received: 13.03.2018 **Revision Received:** 04.04.2018 **Accepted:** 11.04.2018

Стеноз аортального клапана является наиболее распространенным клапанным пороком и занимает одно из первых мест среди показаний к операции на сердце. С увеличением продолжительности жизни и старением населения, распространенность аортального стеноза дегенеративного характера резко возрастает [1, 2].

Протезирование аортального клапана является процедурой с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Однако на сегодняшний день увеличивается число пациентов пожилого и старческого возраста с наличием большого количества сопутствующих заболеваний, у которых применение вмешательства с искусственным кровообращением сопряжено с повышенным риском развития послеоперационных осложнений.

Транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) стала эффективной и безопасной процедурой в лечении аортального стеноза у пациентов высокого хирургического риска и альтернативой открытым операциям в условиях искусственного кровообращения [3, 4].

В нашей клинике в год выполняется 45–50 операций при клапанной патологии, из них более 65% — это протезирование аортального клапана при аортальном стенозе. В последнее время мы отмечаем неуклонный рост числа больных с изолированным аортальным стенозом старше 75 лет с выраженной сопутствующей патологией, для которых операция протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (ИК) несет высокий риск. Впервые среди городских клиник в 2012г нами начато выполнение транскатетерных операций протезирования аортального клапана.

Цель исследования — оценить непосредственные результаты TAVI и сравнить с исходами открытых оперативных вмешательств по замене аортального клапана.

Материал и методы

Проанализированы непосредственные результаты 33 операций протезирования аортального клапана у пациентов старше 75 лет, выполненных с июня 2012г по сентябрь 2017г в ГKB 15 им О. М. Филатова ДЗ г. Москвы. Из них 21 (63,6%) — операции TAVI,

12 (36,4%) — операции хирургического протезирования аортального клапана.

Всем пациентам рутинно выполнялось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), коронароангиография (коронарошунтография). У больных в группе TAVI дополнительно выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием и ЭКГ-синхронизацией корня и торакоабдоминального отдела аорты, оценивались подвздошные и бедренные артерии.

Среди пациентов, перенесших TAVI, у 5 (22,7%) диагностирован изолированный аортальный стеноз, в то время как большинство — 16 (76,3%) оперированных пациентов, страдали ишемической болезнью сердца, которая негативно влияет на прогноз и течение аортального стеноза. У 7 (33,3%) пациентов из данной группы в анамнезе была выполнена операция аортокоронарного шунтирования, в отдаленном периоде после которой развился тяжелый аортальный стеноз. Одна пациентка в 2002г перенесла протезирование митрального клапана механическим протезом по поводу ревматического митрального стеноза. В 4 (18,2%) случаях у больных в группе TAVI первым этапом выполнялись стентирование гемодинамически значимых стенозов.

В группе транскатетерного протезирования аортального клапана достоверно преобладали пациенты с тяжелой сопутствующей патологией — онкологическими заболеваниями различных органов 4 (18,2%) против 0 в группе хирургического протезирования аортального клапана ($p=0,01$), перенесенными операциями аортокоронарного шунтирования в анамнезе — 7 (31,8%) против 1 (8,3%) в группе хирургического протезирования аортального клапана ($p=0,03$). Основные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ результатов исследования был реализован в виде сравнения значений клиниче-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

	TAVI	SAVR	p-value
Количество, n	21	12	
Возраст	74±8,4	77,1±1,7	0,00002
Мужской пол	12 (54,5%)	4 (33%)	0,06
Сопутствующие заболевания			
ИБС	16 (72,7%)	10 (83%)	0,23
Поражение ствола ЛКА	2 (9,1%)	4 (33,3%)	0,05
Однососудистое поражение	3 (13,6%)	2 (16,7%)	0,41
Двухсосудистое поражение	2 (9,1%)	2 (16,7%)	0,27
Трехсосудистое поражение	0	5 (41,7%)	0,002
ПИКС	10 (45,5%)	5 (41,7%)	0,42
Артериальная Гипертензия	18 (81,8%)	11 (92%)	0,20
NYHA III, IV	16 (72,7%)	8 (66,7%)	0,36
Перенесенное АКШ	7 (31,8%)	1 (8,3%)	0,03
Перенесенное ЧКВ	4 (18,2%)	2 (16,7%)	0,46
Перенесенная операция на сердце	7 (31,8%)	2 (16,7%)	0,15
ФП до операции	6 (27,3%)	5 (41,7%)	0,20
Язвенная болезнь	2 (9,1%)	0	0,07
ХОБЛ	8 (36,4%)	6 (50%)	0,22
Онкологические заболевания	4 (18,2%)	0	0,01
Хронические заболевания мочеполовой системы	4 (18,2%)	2 (16,7%)	0,46
Экстракардиальное поражение артерий	7 (31,8%)	5 (41,7%)	0,29
Сахарный диабет	4 (18,2%)	2 (16,7%)	0,46
Ожирение	10 (45%)	3 (25%)	0,11
EuroScore II	6,14±5,1	9,84±4,06	0,29
STS Score	4,11±2,36	7,25±4,17	0,26

Сокращения: SAVR — хирургическое протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (surgical aortic valve replacement), АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛКА — левая коронарная артерия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

ских факторов до и после оперативного вмешательства. Процедура сравнения представляла собой принятие гипотезы о наличии эффекта при оперативном вмешательстве либо альтернативной гипотезы об отсутствии указанного эффекта. Решение при этом принимается по критерию Неймана-Пирсона с использованием заданной вероятности ложного отклонения альтернативной гипотезы. Наблюдаемые клинические факторы подразделялись на две группы:

1. двузначные факторы, решающими статистиками для которых являлись частоты реализации одного из взаимно дополняющих значений;

2. многозначные факторы, решающими статистиками для которых являлись наблюдаемые значения.

Биномиальные распределения частот реализации наблюдаемых значений двузначных факторов аппроксимировались нормальными распределениями с параметрами, эквивалентными математическим ожиданиям и среднеквадратичному отклонению соответствующих

Таблица 2

Эхокардиографические характеристики пациентов в группе транскатетерной имплантации и хирургического протезирования аортального клапана

Показатель	TAVI	SAVR	p-value
Пиковый градиент мм рт.ст.	89,6±28,3	80,4±17,9	0,39
Средний градиент мм рт.ст.	53,8±18,3	47,1±12,1	0,38
Площадь аортального клапана, см ²	0,7±0,4	1,2±0,5	0,23
Фракция выброса левого желудочка, %	49,9±12,8	53,2±10,6	0,42

биномиальных распределений. Значения многозначных факторов, предварительно центрированные на математические ожидания и нормированные на среднеквадратичном отклонении наблюдаемых значений фактора, имеют студентово распределение. Для численной обработки результатов исследования был использован статистический пакет в составе электронных таблиц Microsoft Excel.

Показанием для транскатетерной имплантации являлся тяжелый симптомный аортальный стеноз, с наличием кальциноза створок и фиброзного кольца аортального клапана. Эхокардиографические данные приведены в таблице 2. Противопоказаниями были многососудистое поражение коронарных артерий с необходимостью проведения хирургической коррекции, двухстворчатый аортальный клапан, расстояние от фиброзного кольца аортального клапана до устьев коронарных артерий менее 10 мм по данным МСКТ-аортографии.

Для сравнения сформирована контрольная группа из 12 пациентов, которым выполнено протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (SAVR). Средний возраст больных в группе SAVR был статистически достоверно выше, чем в группе TAVI и составил 77±1,7 и 74±8,4 лет, соответственно ($p=0,00002$). В данной группе достоверно большее количество пациентов имело гемодинамически значимое трехсосудистое поражение коронарных артерий 5 (41,7%) против 0 в группе TAVI ($p=0,002$), стеноз ствола левой коронарной артерии (33,3% против 9,1% в группе TAVI, $p=0,05$).

Показанием к открытой операции был тяжелый симптомный аортальный стеноз в сочетании с сопутствующим многососудистым поражением коронарных артерий, значимым поражением ствола левой коронарной артерии.

Расчеты по шкалам EuroScore II и STS показывают больший операционный риск в группе хирургического протезирования аортального клапана. Статистической достоверности данной оценки достигнуть не удалось. Поэтому несмотря на большие расчетные показатели операционного риска в группе хирургического протезирования аортального клапана, по нашему мнению, группа пациентов TAVI включает в себя более тяжелых пациентов за счет значитель-

Таблица 3

Характеристика оперативных вмешательств в группе транскатетерной имплантации аортального клапана

	Группа транскатетерной имплантации аортального клапана
Время операции, ч	2,55±0,89
Трансфеморальная имплантация	15 (71,4%)
Трансапикальная имплантация	6 (28,6%)

ного количества пациентов, имеющих в анамнезе перенесенные открытые оперативные вмешательства на сердце (АКШ), рассматривавшихся в качестве кандидатов для проведения транскатетерных вмешательств — 7 (31,8%) в группе TAVI против 1 (8,3%) в группе хирургического протезирования аортального клапана, а также неполного учета сопутствующей патологии в шкалах Euroscore II и STS (например, не учитывается сопутствующая онкопатология).

Хирургические технологии. Операции TAVI выполнялись в гибридной операционной при участии мультидисциплинарной команды, состоящей из кардиохирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга, специалиста по функциональной диагностике, анестезиолога.

В группе TAVI операции проводились по двум методикам — трансапикальной и трансфеморальной имплантации. Распределение использованных методов в группе TAVI приведено в таблице 3.

Шести пациентам (28,6%) имплантация аортального клапана выполнялась через левостороннюю боковую торакотомию. Выполнялась ЭхоКГ, определялась верхушка сердца. В 5 межреберье выполнялась боковая мини торакотомия 7 см, перикардотомия, выделение верхушки сердца, подшивание электродов к левому желудочку и перикарду. Через 2 кисетных шва на прокладках в бессосудистой зоне левого желудочка выполнена пункция верхушки с установкой интродьюсера 6 F, с помощью которого мягкий проводник проводился через аортальный клапан до области бифуркации брюшной аорты. Мягкий проводник с использованием диагностического катетера заменялся на супержесткий, менялся интродьюсер. По проводнику заводилась система для баллонирования аортального клапана. В условиях высокочастотной навязки ритма ЭКС с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 180-190 уд./мин выполнялась баллонная ангиопластика аортального клапана с последующей имплантацией биологического протеза. Во всех случаях был использован биологический протез EdwardsSapienXT. После имплантации протеза выполнялась контрольная ангиография с целью оценки проходимости коронарных артерий, функции аортального клапана. После удаления интродьюсера, затягивания кисетного шва на верхушке сердца, рана послойно ушивалась. Левая плевральная полость дренировалась.

Все операции трансапикальной имплантации аортального клапана пришлось на 2012г, системы для трансфеморальной системы еще не были зарегистрированы в Российской Федерации. При наличии на тот момент систем трансфеморальной доставки в данной группе пациентов операция TAVI могла быть выполнена трансфеморальным доступом.

В 15 случаях (71,4%) имплантация аортального клапана выполнялась через правую бедренную артерию. Выполнялась пункция левой бедренной вены, через которую заводился правожелудочковый электрод для временной электрокардиостимуляции. Выполнялся проекционный доступ к правой общей бедренной артерии, на передней стенке которой накладывались два кисетных шва нитью Пролен. После пункции правой общей бедренной артерии, устанавливался интродьюсер 6 F в ОБА и заводился J-образный проводник, по которому проводился катетер Pig-Tail. В корень аорты проводился супержесткий проводник Amplatз. Производилась смена интродьюсера на тот, через который будет проведена система доставки. В полость левого желудочка заводился вначале мягкий проводник, впоследствии заменяемый на супержесткий. По супержесткому проводнику в позицию аортального клапана устанавливался баллонный катетер, после чего выполнялась баллонная ангиопластика аортального клапана в условиях высокочастотной кардиостимуляции (ЧСС 180-190 уд./мин). После стабилизации гемодинамики в проекцию фиброзного кольца аортального клапана устанавливался протез аортального клапана. Имплантация клапана проводилась в условиях навязки ритма с ЧСС 180 уд./мин. Во всех случаях был использован биологический протез Edwards-SapienXT.

После контрольной аортографии, чреспищеводной эхокардиографии выполнялось удаление электродов, восстановление целостности бедренной артерии, послойное ушивание операционной раны на бедре.

В группе открытого хирургического протезирования аортального клапана операции выполнялись из срединной стернотомии. 7 (58,3%) пациентам выполнены сочетанные операции протезирования аортального клапана и аортокоронарного шунтирования. При сочетанных вмешательствах выполнялось шунтирование от 1 до 3 коронарных артерий. Среднее количество шунтов составляет $2,57 \pm 0,66$. У одного пациента выполнена операция протезирования аортального клапана и повторного аортокоронарного шунтирования. В 4 случаях выполнялось протезирование аортального клапана у пациентов с изолированным аортальным стенозом, из которых в одном случае имела место аневризма восходящей аорты. Выполнена операция протезирования аортального клапана, резекция аневризмы с экзопротезированием восходящей аорты.

Все операции выполнены в условиях кристаллоидной кардиopleгии (раствор Кустодиол[®]), умеренной гипотермии (32° С). Канюляция правого предсердия двухпросветной венозной канюлей выполнялась у 7 пациентов (58,3%), раздельная канюляция верхней и нижней полых вен выполнялась в 5 (41,7%) случаях. Протезирование биологическим протезом проведено у 9 пациентов (75%), механический протез использован в 3 (25%) случаях. Характеристика выполненных открытых оперативных вмешательств отражена в таблице 4.

Непосредственные результаты. В группе TAVI период нахождения пациентов в отделении кардиореанимации в раннем послеоперационном периоде, время искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность зависимости пациента от инотропной поддержки были существенно меньше соответствующих показателей по сравнению с группой хирургического протезирования аортального клапана, однако статистической достоверности различия данных показателей в группах не выявлено (табл. 5).

Средний и пиковый градиенты на аортальном клапане, фракция выброса существенно не отличались в сравниваемых группах.

Результаты

30-дневная летальность достоверно меньше в группе TAVI — 0 против 4(33%) в группе хирургического протезирования аортального клапана ($p=0,01$).

Достоверно реже в послеоперационном периоде у пациентов отмечаются явления тяжелой острой сердечно-сосудистой недостаточности 6 (27,3%), чем в группе хирургического протезирования аортального клапана (у 9 (75%), $p=0,001$), острой почечной недостаточности 2 (9,1%) против 4 (33,3%) в группе хирургического протезирования аортального клапана ($p=0,05$). Кроме того, в группе транскатетерных вмешательств достоверно реже отмечались пароксизмы фибрилляции предсердий 2 (9,1%) против 7 (58,3%) в хирургической группе ($p=0,001$).

Объем интраоперационной кровопотери достоверно меньше в группе TAVI $147,6 \pm 84,4$ мл и $666,7 \pm 322,9$ мл ($p=0,05$).

Более частым осложнением в группе транскатетерных вмешательств является развитие полной поперечной блокады, требующей имплантации постоянного электрокардиостимулятора 3 (14,3%) против 0 в группе хирургического протезирования аортального клапана.

В группе хирургического лечения 30-дневная летальность составляет 4 пациента (33%).

В 1 случае причиной смерти стало развитие острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

У 1 пациента, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда, перенесенную операцию хирургической рева-

Таблица 4

Характеристики оперативных вмешательств у пациентов в группе хирургического протезирования аортального клапана

	SAVR
Время операции, ч	5,13 $\pm$ 1,14
Время ИК, мин	126,5 $\pm$ 25,5
Время ИМ, мин	96,92 $\pm$ 20,29
Доступ — срединная стернотомия	12 (100%)
Канюляция двухпросветной венозной канюлей	7 (58,3%)
Раздельная канюляция верхней и нижней полых вен	5 (41,7%)
Механический клапан	3 (25%)
Биологический клапан	9 (75%)
Протезирование аортального клапана	3 (25%)
Протезирование аортального клапана в сочетании с АКШ	7 (58,3%)
Протезирование аортального клапана, повторное АКШ	1 (8,3%)
Протезирование аортального клапана, резекция аорты с экзопротезированием	1 (8,3%)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда.

куляризации миокарда, резекцию аневризмы левого желудочка с пластикой последнего по Дору, через 17 лет после первой операции на сердце диагностирован тяжелый симптомный аортальный стеноз, окклюзия венозных шунтов. Пациенту выполнена операция протезирования аортального клапана, повторного аортокоронарного шунтирования. Послеоперационный период осложнился развитием тяжелой левожелудочковой недостаточности, потребовавшей массивной вазопрессорной поддержки, использования методов вспомогательного кровообращения — внутриаортальной баллонной контрпульсации. Исходом явилось развитие полиорганной недостаточности — острой сердечной, дыхательной, острой почечной, приведших к смерти больного.

У двух пациенток с исходно низкой фракцией выброса, тяжелым поражением коронарных артерий, высоким операционным риском, в послеоперационном периоде развилась сердечная недостаточность, перешедшая в полиорганную, явившуюся причиной смерти.

Характеристики осложнений в послеоперационном периоде приведены в таблице 6.

Обсуждение

TAVI является методом выбора в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с высоким операционным риском и обладает следующими преимуществами:

1. Меньшая летальность в группе транскатетерной имплантации ($p=0,01$).
2. Меньшая частота развития осложнений в послеоперационном периоде — острой сердечной ($p=0,001$) и острой почечной недостаточности ($p=0,05$).
3. Сокращение сроков нахождения пациента в отделении кардиореанимации.

Таблица 5

Непосредственные результаты операций в группе TAVI и группе SAVR

	TAVI	SAVR	p-value
Пребывание в стационаре, сут.	25,8±18,3	21,92±10,26	0,42
Пребывание в реанимации, сут.	1,29±0,55	4,75±11,01	0,380
Время ИВЛ, ч	12,58±6,57	20,85±46,78	0,350
Длительность гемодинамической поддержки, ч	11,13±14,6	100,98±164,78	0,29
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст.	13,63±5,43	17,83±5,70	0,300
Средний градиент на АК	6,81±2,59	9,84±4,06	0,260
Фракция выброса	55,52±9,94	60,38±4,41	0,330

Сокращения: АК — аортальный клапан.

Таблица 6

Осложнения и летальность в группе TAVI и в группе хирургического протезирования аортального клапана

	TAVI	SAVR	p-value
Летальность	0	4 (33,3%)	0,01
Интраоперационная кровопотеря, мл	147,6±84,4	666,7±322,9	0,0599
Кровопотеря по дренажам, мл	28,6±53,8	542,5±382,4	0,09
Рестернотомия	0	2 (16,7%)	0,15
Острая почечная недостаточность	2 (9,1%)	4 (33,3%)	0,05
ОПН с потребностью в гемофильтрации	0	1 (8,3%)	0,15
Острая сердечная недостаточность	6 (27,3%)	9 (75%)	0,001
ОСН с потребностью в ВАБК	0	1 (8,3%)	0,15
Пневмония	0	1 (8,3%)	0,15
Фибрилляции предсердий	2 (9,1%)	7 (58,3%)	0,001
Имплантации ЭКС	3 (14,3%)	0	0,03
Сепсис	0	0	
Раневые осложнения	1 (4,5%)	0	0,15

Сокращения: ОПН — острая почечная недостаточность, ОСН — острая сердечная недостаточность, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация.

4. Отсутствие кровопотери при транскатетерных вмешательствах.

5. Малоинвазивность методики, меньшая продолжительность операции ($p=0,037$).

6. Отсутствие необходимости проведения искусственного кровообращения.

7. Возможность выполнять транскатетерную имплантацию пациентам с высоким хирургическим риском, наличием тяжелой сопутствующей патологии, больным, требующим повторных вмешательств.

Недостатками являются:

1. Основным недостатком TAVI, на наш взгляд, является высокая стоимость клапана и системы доставки, связанное с этим ограничение количества процедур при постоянном и неуклонном росте численности пациентов высокого хирургического риска.

2. Необходимость выполнения процедуры в гибридной операционной.

Заключение

Несмотря на то, что хирургическое протезирование аортального клапана является “золотым стандартом” лечения пациентов с аортальным стенозом, результаты операций в старшей возрастной группе нельзя считать удовлетворительными из-за высокой частоты послеоперационных осложнений [5]. TAVI, предложенная Cribier A, et al. в 2002г [3], дает лучшие результаты у пациентов возрастной группы старше 75 лет за счет меньшей частоты осложнений в послеоперационном периоде, меньшей интраоперационной кровопотери, являясь альтернативой для пациентов старшей возрастной группы и высокого операционного риска.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. *Circulation*. 2015;131:969-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014846.
- Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DW, et al. Surgery for valvular heart disease: a population-based study in a Brazilian urban center. *PLoS One*. 2012;7:e37855. doi:10.1371/journal.pone.0037855.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-8. doi:10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
- Dimarakis I, Rehman SM, Grant SW, et al. Conventional aortic valve replacement for high-risk aortic stenosis patients not suitable for trans-catheter aortic valve implantation: feasibility and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:743-8. doi:10.1016/j.ejcts.2010.12.036.

Результаты эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки и раннее ремоделирование сердца у детей дошкольного и школьного возраста

Тарасов Р. С., Шушпанников П. А., Ганюков В. И., Сизова И. Н.

Цель. Анализ результатов и особенностей раннего ремоделирования сердца (РС) у детей дошкольного и школьного возраста после эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП).

Материал и методы. Проспективное исследование включило 27 детей с вторичным ДМПП, подвергнутых эндоваскулярной коррекции в течение одного года (с начала 2017 по начало 2018г). Пациенты были разделены на две группы. Первая (n=12) — дети дошкольного возраста (<8 лет), средний возраст 4,5 [3;6], и вторая (n=15) — школьного возраста (8-18 лет), средний возраст 12 [9;14]. В ходе госпитализации оценивались следующие показатели: успех вмешательства, госпитальные осложнения, функциональные показатели, характеризующие РС по данным эхокардиографии до и после коррекции порока.

Результаты. При анализе госпитальных результатов было показано, что всем детям было успешно выполнено эндоваскулярное закрытие ДМПП. Осложнений не выявлено. В ходе изучения динамики эхокардиограммы до и после вмешательства выявлено достоверное изменение ряда показателей. В группе дошкольного возраста уменьшился размер правого желудочка (ПЖ) с 1,66 до 1,45 см (p=0,028), правого предсердия (ПП) с 3,58 до 3,1 см (p=0,003), уменьшился продольный с 3 до 2 см (p=0,032) и базальный с 5,98 до 4,4 см (p=0,005) размеры ПЖ, уменьшился объем ПП с 25,7 до 20,7 мл (p=0,005). В группе школьного возраста претерпели изменение размер ПЖ с 2,08 до 1,8 см (p=0,038), размер ПП с 3,72 до 2,71 см (p=0,007), площадь ПЖ в диастолу с 12,4 до 10,6 мм². Кроме того, изменился градиент с 2 до 1,54 мм рт.ст. (p=0,043), и скоростные показатели на трикуспидальном клапане (ТК) с 44,1 до 37,5 см/сек (p=0,038), уменьшился фронтальный размер ТК с 2,7 до 2,48 см (p=0,010). Уменьшились базальный с 3 до 2,6 см (p=0,015), срединный с 2,73 до 2,37 см (p=0,017) и продольный с 5,97 до 5,45 см (p=0,007) размеры ПЖ. Достоверных отличий показателей РС между группами не выявлено.

Заключение. Сделано заключение об эффективности и безопасности эндоваскулярной коррекции ДМПП, что положительно влияет на раннее РС у детей как в раннем, так и в старшем возрасте.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):27–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-27-33>

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дефект межпредсердной перегородки, ремоделирование сердца, эндоваскулярная коррекция.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Тарасов Р.С. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза и кардиохирургическим отделением, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Шушпанников П.А.* — м.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-6886-2526, Ганюков В.И. — д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9704-7678, Сизова И.Н. — к.м.н., н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8076-8746.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): p.a.sh@mail.ru

ДЛА — давление в легочной артерии, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, МПП — межпредсердная перегородка, РС — ремоделирование сердца, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 03.09.2018

Рецензия получена 26.10.2018

Принята к публикации 02.11.2018

Results of endovascular correction of atrial septal defect and early heart remodeling in children of preschool and school age

Tarasov R. S., Shushpannikov P. A., Ganyukov V. I., Sizova I. N.

Aim. To analyze the results and features of early cardiac remodeling (CR) in children of preschool and school age after endovascular correction of atrial septal defect (ASD).

Material and methods. A prospective study included 27 children with secondary ASD who underwent endovascular correction for one year (from the beginning of 2017 to the beginning of 2018). The patients were divided into two groups. The first (n=12) — children of preschool age (<8 years old), mean age 4.5 [3;6], and the second (n=15) — school age (8-18 years old), mean age 12 [9;14]. The following indicators were assessed during hospitalization: the success of the intervention, hospital complications, functional data characterizing CR according to echocardiography before and after the correction of the defect.

Results. It was shown that all children successfully completed endovascular closure of ASD. Complications were not identified. We find several statistically significant changes in echocardiogram data before and after the intervention. In the preschool age group, the size of the right ventricle (RV) decreased from 1.66 to 1.45 cm (p=0,028), the right atrium (RA) decreased from 3.58 to 3.1 cm (p=0,003), and the longitudinal size of RV decreased from 3 to 2 cm (p=0,032) and basal size of RV — from 5.98 to 4.4 cm (p=0,005), the volume of RA decreased from 25.7 to 20.7 ml (p=0,005). In the group of school age, the size of the RV changed from 2.08 to 1.8 cm (p=0,038), the size of the RA — from 3.72 to 2.71 cm (p=0,007), the RV area in diastole — from 12.4 to 10.6 mm². The gradient has changed from 2 to 1.54 mm Hg (p=0,043), the frontal size of the tricuspid valve (TV) decreased from 2.7 to 2.48 cm (p=0,010). The basal size of RV decreased from 3 to 2.6 cm (p=0,015), the median

size — from 2.73 to 2.37 cm (p=0,017) and the longitudinal size — from 5.97 to 5.45 cm (p=0,007). No significant differences in CR among the groups were found.

Conclusion. We made conclusion about the efficacy and safety of endovascular correction of ASD, which has a positive effect on early HR in children, both in early and in old age.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):27–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-27-33>

Key words: congenital heart defects, atrial septal defect, cardiac remodeling, endovascular correction.

Conflicts of interest: nothing to declare.

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

Tarasov R.S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Shushpannikov P.A. ORCID: 0000-0002-6886-2526, Ganyukov V.I. ORCID: 0000-0002-9704-7678, Sizova I.N. ORCID: 0000-0001-8076-8746.

Received: 03.09.2018 **Revision Received:** 26.10.2018 **Accepted:** 02.11.2018

По данным ряда авторов, в структуре врожденных пороков сердца дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) составляет примерно 5-15% [1]. Патологический лево-правый сброс приводит к объемным перегрузкам правого предсердия и желудочка (изменению геометрии полостей сердца), а также к гиперволемии малого круга кровообращения. Длительное существование дефекта приводит к осложнениям данного заболевания, частым вариантом из которых является нарушение ритма (желудочковые тахикардии, фибрилляция или трепетание предсердий), сердечная недостаточность, прогрессирующая легочная гипертензия, а также к частым легочным инфекциям, легочным, системным или мозговым эмболиям [2].

Целесообразность эндоваскулярной коррекции ДМПП, не дающих значимых клинических манифестаций у детей первых лет жизни, остается не до конца решенным вопросом. По некоторым литературным данным, оптимальным возрастом для коррекции ДМПП считается возраст старше трех лет [3]. Другие авторы считают, что закрытие асимптомного ДМПП можно отложить до возраста 2-4, или даже 4-6 лет [4, 5]. Клинические рекомендации по лечению детей с врожденными пороками сердца (ВПС) под редакцией Л.А. Бокерия также говорят о том, что чрескожное закрытие ДМПП не показано детям раннего возраста [6]. Однако, чем старше пациенты, тем более выражены и устойчивы изменения структурно-функциональных показателей сердца [7].

В настоящее время процесс ремоделирования подразумевает молекулярные, клеточные, интерстициальные и генные перестройки, клинически манифестирующие изменением размеров, формы и функции сердца после его повреждения. Темпы обратного ремоделирования, регресса гипертрофии и восстановления функций камер сердца зависят от степени миокардиального фиброза, регулируемого системой матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [8]. Известно, что обратное ремоделирование сердца вследствие эндоваскулярной или хирургической коррекции заболевания может наблюдаться уже в раннем послеоперационном периоде [4, 9].

Таким образом, оценка результатов и вопросы потенциала и особенностей раннего ремоделирования сердца (РС) при транскатетерной коррекции ДМПП у детей различных возрастных групп требуют дальнейшего изучения, что и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы

В настоящем исследовании было сформировано 2 группы пациентов в период с начала 2017 по начало 2018г. Главным критерием включения явилось наличие показаний к эндоваскулярной коррекции ДМПП. В первую группу вошли дети дошкольного возраста

(n=12) до 7 лет включительно 4,5 [3;6]. Во вторую группу были включены дети школьного возраста (n=15) от 8 до 18 лет 12 [9;14] (табл. 1). Закрытие ДМПП в зависимости от возраста ребенка проводилось с использованием внутривенной и/или местной инфльтрационной анестезии. В группе дошкольного возраста использовалась только комбинированная анестезия. В группе школьного возраста в 60% (n=9) случаях применили комбинированную анестезию. Во всех случаях доступ осуществлялся через правую бедренную вену по методике Сельдингера. Устанавливался интродьюсер и через него проводился проводник и катетер в область ДМПП. Проводник устанавливался в устье левой легочной вены и катетер извлекался. По проводнику заводили баллон для измерения диаметра и оценки краев дефекта. У дошкольников и школьников измерение (сайзинг) выполнено в 83,3% (n=10) и 80% (n=12) случаях, соответственно ($p>0,05$). В остальных случаях измерение дефекта при помощи сайзинг-баллона не выполнялось ввиду наличия перфорированных аневризм перегородки или при наличии двух и более дефектов. В этих случаях ориентировались на показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной на аппарате экспертного класса. Для коррекции ДМПП, имеющих морфологию перфорированной аневризмы, использовался окклюдер Nit-Occlude PFO, предназначенный для закрытия открытого овального окна, но по своим конструктивным характеристикам оптимально подходящим, ввиду тонкой перемычки между дисками. После измерения ДМПП выбирался оптимальный окклюдер и соответствующая система доставки. У дошкольников и школьников размер доставляющей системы составил 7,5 [6;5;9] и 9 [8;10] F ($p=0,018$), соответственно. Для закрытия дефекта были использованы окклюдеры различных производителей. У дошкольников в 50% (n=6) Amplatzer, в 16,6% (n=2) Nit-Occlude, в 16,6% (n=2) Nit-Occlude PFO и в 16,6% (n=2) Memopart. У школьников в 33% (n=5) Amplatzer, в 40% (n=6) Nit-Occlude, в 20% (n=3) Nit-Occlude PFO и в 7% (n=1) Memopart. Средний размер окклюдера по группам составил 11 [10;13] и 16 [10;20] мм ($p>0,23$), соответственно. По системе доставки заводили окклюдер и выполнялось поэтапное раскрытие окклюдера — проксимального диска в левом предсердии, дистального диска в правом предсердии. Под контролем трансторакальной ЭхоКГ и рентген-контролем оценивалось положение дисков окклюдера. После верификации оптимальной позиции производили его отсоединение от доставочной системы. Процедура завершалась с последующим удалением интродьюсера и гемостазом.

Пациентам обеих групп перед вмешательством и на следующий день после рентгенэндоваскулярной окклюзии ДМПП выполнялась трансторакальная

ЭхоКГ. Помимо изучения стандартных показателей, оценивающих размеры и объемы камер сердца, клапанный аппарат, фракцию выброса (ФВ) левого желудочка, системное и среднее давление легочной артерии (ДЛА), анализировали также срединный и продольный размеры ПЖ, ФВ ПЖ, площадь (S) ПЖ в систолу и диастолу, толщину свободной стенки ПЖ, объем ПП, скорость деформации миокарда, градиент, среднюю скорость ($V_{ср.}$), фронтальный и сагиттальный размеры ТК, индекс Теи (Tei-index) и TAPSE (измерение систолической экскурсии фиброзного кольца ТК) (табл. 2).

Также в ходе госпитализации оценивались следующие осложнения: кровотечение из места доступа, резидуальный шунт, гидроперикард, воздушная эмболия, дислокация окклюдера, нарушение ритма связанные с вмешательством, тромбообразование на окклюдере.

Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Первоначально проводилась проверка на нормальность распределения данных по критерию Колмогорова-Смирнова и в связи с отсутствием нормального распределения данных использовались непараметрические критерии. Описательные статистические данные представлены в виде медианы и 25 и 75 квартилей — Me [25%; 75%] для количественных переменных, в виде частоты встречаемости n (%) для качественных. При сравнении количественных признаков в группах использовали критерий Манна-Уитни. При сравнении динамики показателей внутри групп использовали критерий Вилкоксона. Для оценки качественных призна-

ков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. В обеих группах преобладали пациенты женского пола. Различие в группах было представлено по возрасту, росту и весу пациента, что подразумевал дизайн исследования. По остальным параметрам пациенты исследуемых групп значимо не отличались. Как описывалось ранее, не всем пациентам проводилось сайзинг-измерение ДМПП. Измерение дефекта у пациентов с наличием множественных дефектов, к тому же, в большинстве случаев имеющих истонченную межпредсердную перегородку (МПП), аневризматически измененную, может привести к разрыву её несмотря на эластичность баллона. В результате этого может образоваться дефект большего размера и могут возникнуть трудности с имплантацией окклюдера или невозможность его установки. Несмотря на избирательность применения сайзинг-баллона, успех вмешательства отмечен в 100% случаев.

В представленном исследовании из общей когорты пациентов значительная часть была представлена сложной анатомией порока. Так у 18% детей ($n=5$) ДМПП характеризовался перфорированной мембра-

Таблица 1

Клинико-демографические и периоперационные характеристики больных

Показатель	Дошкольники	%	Школьники	%	p
Возраст	4,5 [3;6]		12 [9;14]		0,001
Женский пол	9	75	12	80	0,757
Рост, см	107 [99,5;118,5]		149 [142;164]		0,001
Масса тела, кг	16,25 [14,1;20,7]		38 [35;50]		0,001
Исходный ФК	2 [1;2]		2 [1;2]	13,04	0,791
Синусовая аритмия	1	8,3	5	33,3	0,121
Неполная блокада ЛНПГ	2	16,6	0	0	1,000
Результат операции	Диаметр ДМПП, мм	10 [8,5;12]	14 [7;18]		0,182
	Размер системы доставки, F.	7,5 [6,5;9]	9 [8;10]		0,018
	Размер сайзинг-баллона, мм	18 [18;18]	24 [18;24]		0,227
	Наличие перфорированной аневризмы	2	3	20	0,904
	Наличие двух и более дефектов	5	4	26,7	0,516
	Размер окклюдера, мм	11 [10;13]	16 [10;20]		0,236
	Дефицит краев	4	8	53,3	0,299
	Длительность процедуры, мин	32,5 [25;42,5]	25 [20;40]		0,485
	Длительность флюороскопии, мин	11,5 [9;15]	10 [8;15]		0,580
	Остаточный сброс	3	5	33,3	0,638

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Me [25%; 75%].

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ показателей ремоделирования сердца между группами

	До лечения ДМПП (дошкольники)	До лечения ДМПП (школьники)	p	На следующий день после РЭО ДМПП (дошкольники)	На следующий день после РЭО ДМПП (школьники)	p
КДР ЛЖ, см	4 [3,75;4,2]	3,7 [3,3;4,1]	0,538	3,95 [3,7;4,25]	3,9 [3,2;4,1]	0,469
КСР ЛЖ, см	2,3 [2,2;2,7]	2,3 [2,1;2,6]	0,611	2,4 [2,1;2,65]	2,5 [2;3]	0,580
КДО ЛЖ, мл	70 [60;79]	58 [44,5;77,3]	0,538	68 [58;81]	66 [41;74]	0,217
КСО ЛЖ, мл	18 [16,3;27]	17,9 [14;25]	0,649	20 [14;27]	16 [11;25]	0,574
ЛП, см	2,6 [2,3;2,9]	2,6 [2,4;2,8]	0,768	2,5 [2,55;2,65]	2,5 [2,3;2,8]	0,893
ФВ ЛЖ, %	72 [63,5;74]	70 [64;73]	0,611	70 [67;73,5]	69 [66;71]	0,277
ПЖ, см	1,8 [1,6;2,2]	1,9 [1,7;2,2]	0,768	1,5 [1,3;1,75]	1,8 [1,5;2]	0,683
ПП сагиттальный, см	3,55 [3,35;4,1]	3,6 [3,4;3,7]	0,768	3,15 [2,8;3,4]	3,2 [2,7;3,6]	0,810
ПП фронтальный, см	3,75 [3,45;4,05]	3,6 [3,3;4]	0,299	3,3 [3,05;3,55]	3,6 [3,1;4]	0,376
МЖП, см	0,5 [0,4;0,6]	0,5 [0,4;0,5]	0,372	0,55 [0,4;0,65]	0,5 [0,4;0,6]	0,277
Градиент макс. ТК, мм рт.ст.	1,5 [1;2]	2 [1;3]	0,942	1 [1;1]	1 [1;2]	0,829
V ср. ТК, см/сек	37 [33;50,3]	42,4 [39;49,6]	0,718	33,8 [29,85;44,9]	35,9 [28;45,8]	0,516
ПЖ в диастолу, см	базальный	2,9 [2,6;3,5]	0,718	2, 8 [2,15;3]	2,7 [2,4;2,9]	0,611
	срединный	2,45 [2,1;2,95]	0,718	2,5 [1,8;2,85]	2,3 [2,1;2,6]	0,728
	продольный	5,6 [5,6;5,5]	0,829	5,15 [4,6;6,15]	5,3 [4,8;5,6]	0,810
ФВ ПЖ, %	56 [54;57,5]	54 [52;62]	0,516	57 [53;60]	55 [53;58]	0,574
S ПЖ, см ²	систолический	4,65 [4,1;6,3]	0,648	5,2 [3,85;6,05]	4 [3,3;5,9]	0,469
	диастолический	11,6 [8,7;13,45]	0,683	11,9 [8,9;14,8]	9,8 [7,8;12,5]	0,294
Скорость деформации миокарда	15,4 [13,6;17,3]	13,4 [12,2;14,2]	0,006	14,7 [13;15,6]	13,8 [12;14,8]	0,320
Толщина свободной стенки ПЖ, см	0,3 [0,25;0,38]	0,3 [0,3;0,3]	0,726	0,3 [0,3;0,38]	0,3 [0,25;0,3]	0,086
TAPSE, см/сек	2 [1,7;2,3]	2 [1,9;2,1]	0,718	1,9 [1,73;2,15]	2 [1,9;2,1]	0,437
Индекс Тея	0,3 [0,15;0,41]	0,33 [0,29;0,4]	0,866	0,29 [0,21;0,38]	0,32 [0,25;0,41]	0,688
ДЛА сист., мм рт.ст.	22 [16;25,5]	20 [19;24]	0,455	19,5 [17,5;20,5]	22 [20;23]	0,097
ДЛА сред., мм рт.ст.	12 [10;15]	13 [11,4;15]	0,859	11,2 [10;12]	12 [10;13]	0,376
Объем ПП, мл	23 [18;33]	25 [20;35]	0,904	22 [13;27,5]	24 [19;34]	0,320
Размер ТК фронтальный, см	2,7 [2,15;2,85]	2,8 [2,5;2,9]	0,718	2,5 [2,25;2,67]	2,4 [2,2;2,8]	0,936
Размер ТК сагитальный, см	2,65 [2,05;2,95]	2,6 [2,3;2,7]	0,485	2,6 [1,95;2,75]	2,3 [2,2;2,6]	0,728

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей – Me [25%; 75%].

ной, в ряде случаев с формированием аневризмы МПП. В 44,4% случаев (n=12) имелся дефицит аортального края. Данные особенности не явились препятствием успешной транскатетерной коррекции ДМПП во всех случаях. В частности, для эффективного закрытия множественных дефектов (тип перфорированной мембраны) в нашем центре с успехом были использованы окклюдеры Nit-Occlude PFO, исходно разработанные для закрытия открытого овального окна.

Системы доставки в группе дошкольного возраста были меньшего диаметра по сравнению с группой школьного возраста, несмотря на отсутствие различий между группами по диаметру выбранного окклюдера. Это связано с тем, что у детей младше 8 лет ввиду меньшего диаметра общей бедренной вены для исключения осложнений со стороны доступа оптимально выбрать доставочную систему меньшего диаметра. Имплантация окклюдеров разных производителей не вызывала никаких технических трудностей. При интраоперационной ЭхоКГ после отсоединения

окклюдера от системы доставки, в единичных случаях в обеих группах отмечался минимальный остаточный сброс, который расценивался как гемодинамически не значимый и не требующий коррекции. В группе дошкольного возраста резидуальный сброс был в 1 случае у ребенка 7 лет с 2 дефектами и составил 3 мм. В группе школьного возраста резидуальный сброс сохранился в трех случаях, у двух детей с перфорированной мембраной со сбросом до 3 мм и одного ребенка с единичным дефектом и остаточным сбросом до 1 мм.

Средняя продолжительность процедуры в обеих группах составила порядка 30 мин. По длительности флюороскопии группы также не отличались (табл. 1).

Всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ накануне перед и на следующий день после вмешательства. Анализ данных между группами до и после вмешательства, показал, что достоверных различий показателей ремоделирования нет (табл. 2). При анализе данных ЭхоКГ внутри каждой группы до и после вмешательства были выявлены следующие

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ показателей ремоделирования сердца внутри групп

	До лечения ДМПП (дошкольники)	На следующий день после РЭО ДМПП (дошкольники)	p	До лечения ДМПП (школьники)	На следующий день после РЭО ДМПП (школьники)	p
КДР ЛЖ, см	4 [3,75;4,2]	3,95 [3,7;4,25]	0,406	3,7 [3,3;4,1]	3,9 [3,2;4,1]	0,735
КСР ЛЖ, см	2,3 [2,2;2,7]	2,4 [2,1;2,65]	0,722	2,3 [2,1;2,6]	2,5 [2;3]	0,271
КДО ЛЖ, мл	70 [60;79]	68 [58;81]	0,313	58 [44,5;77,3]	66 [41;74]	1,000
КСО ЛЖ, мл	18 [16,3;27]	20 [14;27]	0,406	17,9 [14;25]	16 [11;25]	1,000
ЛП, см	2,6 [2,3;2,9]	2,5 [2,55;2,65]	0,343	2,6 [2,4;2,8]	2,5 [2,3;2,8]	0,514
ФВ ЛЖ, %	72 [63,5;74]	70 [67;73,5]	0,759	70 [64;73]	69 [66;71]	0,812
ПЖ, см	1,8 [1,6;2,2]	1,5 [1,3;1,75]	0,028	1,9 [1,7;2,2]	1,8 [1,5;2]	0,038
ПП сагиттальный, см	3,55 [3,35;4,1]	3,15 [2,8;3,4]	0,003	3,6 [3,4;3,7]	3,2 [2,7;3,6]	0,007
ПП фронтальный, см	3,75 [3,45;4,05]	3,3 [3,05;3,55]	0,003	3,6 [3,3;4]	3,6 [3,1;4]	0,213
МЖП, см	0,5 [0,4;0,6]	0,55 [0,4;0,65]	0,138	0,5 [0,4;0,5]	0,5 [0,4;0,6]	0,138
Градиент макс. ТК, мм рт.ст.	1,5 [1;2]	1 [1;1]	0,248	2 [1;3]	1 [1;2]	0,043
V ср. ТК, см/сек	37 [33;50,3]	33,8 [29,85;44,9]	0,091	42,4 [39;49,6]	35,9 [28;45,8]	0,038
ПЖ в диастолу, см	базальный	2,9 [2,6;3,5]	0,032	3 [2,8;3,2]	2,7 [2,4;2,9]	0,015
	срединный	2,45 [2,1;2,95]	0,476	2,7 [2,4;3]	2,3 [2,1;2,6]	0,017
	продольный	5,6 [5,6;5,5]	0,005	6 [5,3;6,7]	5,3 [4,8;5,6]	0,007
ФВ ПЖ, %	56 [54;57,5]	57 [53;60]	0,398	54 [52;62]	55 [53;58]	55 [53;58]
S ПЖ, см ²	систолический	4,65 [4,1;6,3]	0,918	5 [4;6,7]	4 [3,3;5,9]	0,050
	диастолический	11,6 [8,7;13,45]	0,767	12 [10,4;15]	9,8 [7,8;12,5]	0,028
Скорость деформации миокарда	15,4 [13,6;17,3]	14,7 [13;15,6]	0,328	13,4 [12,2;14,2]	13,8 [12;14,8]	0,483
Толщина свободной стенки ПЖ, см	0,3 [0,25;0,38]	0,3 [0,3;0,38]	0,533	0,3 [0,3;0,3]	0,3 [0,25;0,3]	0,248
TAPSE, см/сек	2 [1,7;2,3]	1,9 [1,73;2,15]	0,893	2 [1,9;2,1]	2 [1,9;2,1]	1,000
Индекс Тея	0,3 [0,15;0,41]	0,29 [0,21;0,38]	0,858	0,33 [0,29;0,4]	0,32 [0,25;0,41]	0,374
ДЛА сист., мм рт.ст.	22 [16;25,5]	19,5 [17,5;20,5]	0,398	20 [19;24]	22 [20;23]	0,674
ДЛА сред., мм рт.ст.	12 [10;15]	11,2 [10;12]	0,332	13 [11,4;15]	12 [10;13]	0,236
Объем ПП, мл	23 [18;33]	22 [13;27,5]	0,005	25 [20;35]	24 [19;34]	0,141
Размер ТК фронтальный, см	2,7 [2,15;2,85]	2,5 [2,25;2,67]	0,241	2,8 [2,5;2,9]	2,4 [2,2;2,8]	0,010
Размер ТК сагиттальный, см	2,65 [2,05;2,95]	2,6 [1,95;2,75]	0,959	2,6 [2,3;2,7]	2,3 [2,2;2,6]	0,109

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей – Me [25%; 75%].

изменения. В группе дошкольного возраста уменьшился размер правых отделов сердца, таких как размер ПЖ, размер ПП в сагиттальной и фронтальной плоскостях, уменьшился ПЖ в базальном и продольном размере в диастолу и уменьшился объем ПП (табл. 3), ($p < 0,05$). В группе школьного возраста претерпели изменения следующие показатели: уменьшился размер ПЖ, уменьшился размер ПП в сагиттальной плоскости измерения, уменьшился максимальный градиент давления и средняя скорость кровотока на ТК, уменьшились базальный, срединный и продольный размеры ПЖ в диастолу, уменьшилась площадь ПЖ в диастолу и фронтальный размер ТК (табл. 3), ($p < 0,05$). Госпитальных осложнений среди пациентов исследуемых групп выявлено не было.

Обсуждение

Согласно данным литературы, эндоваскулярная коррекция ДМПП является оптимальным и эффективным методом лечения детей с подходящей анато-

мией, включая случаи с множественными дефектами по типу перфорированной аневризмы и дефицитом краев [10–12]. Успех вмешательства и отсутствие осложнений связано с тщательным отбором пациентов и зависит от опыта центра [13].

Недавно были опубликованы результаты многоцентрового исследования, в которое было включено около 10 тыс. детей в возрасте от 1 года до 17 лет и которым была выполнена как хирургическая, так и эндоваскулярная коррекция ДМПП [14]. Результаты продемонстрировали ряд преимуществ эндоваскулярной коррекции перед открытой хирургией. К ним относятся такие, как снижение риска смерти, инфекционных осложнений и срока пребывания в стационаре. Все эти факторы имели и клинико-финансовую целесообразность, уменьшая затраты на лечение пациентов. В других, менее крупных исследованиях существенных различий между открытой и эндоваскулярной хирургией показано не было [15]. Тем не менее, малая инвазивность транскатетерной коррекции ДМПП в сравнении с открытой

хирургией, требующей искусственного кровообращения, вентиляции легких и стерно- или торакотомии, стала одним из главных аргументов к доминированию эндоваскулярной техники в группе пациентов с подходящей анатомией порока.

Необходимо отметить, что для эндоваскулярной хирургии в коррекции ДМПП существует ряд ограничений, таких как ДМПП большого размера, сложная анатомия с выраженным дефицитом краев, делающими невозможным адекватное позиционирование окклюдера или использование системы доставки нужного диаметра. В таких случаях предпочтение отдается открытой хирургии [6].

У детей первых лет жизни из-за малого диаметра бедренной вены и малого размера МПП возможность коррекции ДМПП ограничена из-за высокого риска осложнений как со стороны места доступа, так и со стороны сердца, в связи с чем в ряде случаев необходима отсрочка вмешательства. Это связано с тем, что требуемая система доставки окклюдера может превышать диаметр бедренной вены, что может привести к ее повреждению. С другой стороны, при соотношении размеров дисков окклюдера с длиной МПП, размер устройства может превышать размер перегородки, что приведет к компрометации внутрисердечных структур и/или риску гемотампонады. С учетом имеющегося в нашем центре опыта, при технической возможности использования системы доставки и окклюдера необходимых размеров, ранний возраст не должен являться абсолютным аргументом для отсрочки выполнения эндоваскулярной коррекции ДМПП. А полученные в настоящем исследовании результаты, демонстрирующие отсутствие возрастания рисков осложнений при выполнении коррекции у детей дошкольного возраста, также подтверждают целесообразность ранней эндоваскулярной коррекции порока.

Следует учитывать то, что центральные ДМПП имеют тенденцию к спонтанному закрытию в течение первого года жизни, однако, в абсолютном большинстве случаев дети первого года жизни не являются кандидатами на транскатетерную коррекцию порока. В тех случаях, если у ребенка имеется клиника с выраженной сердечной недостаточностью на фоне значимого ДМПП, предпочтение отдается в пользу открытой хирургии.

По данным Российских рекомендаций, хирургическая коррекция ДМПП не показана детям менее 6 месяцев с неосложненным дефектом, а эндоваскулярная не показана детям раннего возраста, под которым понимается довольно широкий диапазон — от 2 до 6 лет [6]. В настоящее время разработана широкая линейка окклюдеров для закрытия ДМПП и систем доставки меньшего сечения, что уменьшает риск осложнений и не вызывает трудностей для выполнения эндоваскулярной окклюзии ДМПП, в том числе, у пациентов первых лет жизни

[16]. Исходя из результатов нашего исследования, можно предположить, что возраст 4,5 [3;6] года является подходящим для транскатетерной коррекции ДМПП с размером 12 [9;14], что коррелирует с данными, полученными в крупном недавно проведенном исследовании [14]. Несмотря на то, что группы детей дошкольного и школьного возраста продемонстрировали высокий потенциал раннего ремоделирования сердца и удовлетворительные результаты транскатетерной коррекции, мы считаем ранние сроки коррекции более предпочтительными в связи с увеличением рисков более выраженных патологических изменений со стороны правого сердца и ТК, которые могут приводить к тяжелым клиническим проявлениям, включающим сердечную недостаточность, легочную гипертензию, нарушения ритма сердца, снижению качества и продолжительности жизни у детей старшего возраста.

Говоря о целесообразности транскатетерной коррекции ДМПП в раннем возрасте, безусловно, необходимо использовать персонифицированный подход, включающий тщательный отбор пациентов с детальной оценкой анатомии порока при ЭхоКГ на аппарате экспертного класса, применение техники измерительного баллона для точного подбора размера окклюдера с соответствующей системой доставки, учитывая размеры МПП и диаметр общей бедренной вены. Обоснование ранней эндоваскулярной коррекции ДМПП представлено в крупном обзоре, который был опубликован в 2014г [5].

Таким образом, полученные данные показали удовлетворительные результаты эндоваскулярной коррекции ДМПП в группе детей как дошкольного, так и школьного возраста. Было отмечено отсутствие значимых кардиоваскулярных неблагоприятных событий. Показано положительное влияние на РС у детей различного возраста уже в первые 24 часа с момента эндоваскулярной коррекции. Это проявлялось достоверным уменьшением размеров ПП и ПЖ, улучшении функции ТК. Все это указывает на обратимость патологических изменений присутствующих у детей дошкольного и школьного возраста. Была показана возможность успешной транскатетерной коррекции ДМПП как в случаях со стандартной анатомией порока, так и на фоне дефицита аортального края, а также в случаях множественных дефектов по типу перфорированной мембраны и аневризмы МПП.

Заключение

Полученные в проведенном исследовании данные показали, что эндоваскулярная коррекция ДМПП — эффективный и безопасный метод лечения детей различного возраста, включая случаи со сложной анатомией. При технической возможности эндоваскулярного лечения (соотношение диаметра бедренной вены с размером системы доставки и длины

МПП с диаметром дисков окклюдера), коррекция может быть выполнена в первые годы жизни ребенка — 4,5 [3;6], что приводит к значимому положительному РС уже в первые сутки.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shabaldin AV, Glebova LA, Bachina AV, et al. Features of epidemiology of congenital heart diseases at children Kemerovo. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(4):38-46. (In Russ.) Шабалдин А. В., Глебова Л. А., Бачина А. В. и др. Особенности эпидемиологии врожденных пороков сердца у детей г. Кемерово как крупного промышленного центра. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(4):38-46. doi:10.17802/2306-1278-2014-4-38-46.
- Nechkina IV, Sokolov AA, Kovalev IA, et al. Heart remodeling in children after endovascular and surgical repair of atrial septal defect. *Siberian J. Medical*. 2012;27(3):77-81. (In Russ.) Нечкина И. В., Соколов А. А., Ковалев И. А., Варваренко В. И., Кривошеков Е. В. Ремоделирование сердца у детей после эндоваскулярной и хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;27(3):77-81.
- De Meester P, Van De Bruaene A, Herijgers P, et al. Increased pulmonary artery pressures during exercise are related to persistent tricuspid regurgitation after septal defect closure. *Acta Cardiol*. 2013;68(4):365-72. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.017.
- Kim NK, Park Su-Jin, Choi JYo. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect: Does Age Matter? *Korean Circ J*. 2011 Nov;41(11):633-8.
- Badran HM, Soltan GM, Alrefaey Atwa MA. Atrial septal defects: clinical presentation and recent approach in its diagnosis and treatment. *Menoufia Med J*. 2014;27:145-51.
- Clinical recommendations for management of children with congenital heart disease. Ed. Bockeria LA. RACVS 2014. 342 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л. А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева. 2014. 342 с.
- Siwińska A, Mroziński V, Górzna-Kamiska H, et al. Echocardiographic parameters of left ventricular systolic and diastolic function in infants, children and adolescents before and after surgical correction of secundum atrial septal defect. *Kardiologia Pol.* 2002;57(11):422-34. PMID: 12961003.
- Kuzmina OK, Rutkovskaya NV. Myocardial remodeling in patients with valvular heart disease. *Siberian medical review*. 2014;2(104):5-14. (In Russ.) Кузьмина О. К., Рутковская Н. В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;2(104):5-14. doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14.
- Tuleutae RM, Bogachev-Prokofiev AV, Zheleznev SI. Reverse remodeling of the left chambers of the heart after reconstruction of the mitral valve with mesenchymal dysplasia. *Pathology of blood circulation and cardiosurgery*. 2015;19(1):66-71. (In Russ.) Тулеутаев Р. М., Богачёв-Прокофьев А. В., Железнев С. И., и др. Обратное ремоделирование левых камер сердца после реконструкции митрального клапана при мезенхимальной дисплазии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(1):66-71. doi:10.21688/1681-3472-2015-1-66-71.
- Butera G, Saracino A, Danna P, et al. Transcatheter PFO closure with GORE septal occluder: early and mid-term clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:944-9. doi:10.1002/ccd.25106.
- Qiu X, Lü B, Xu N, et al. Feasibility of device closure for multiple atrial septal defects using 3D printing and ultrasound-guided intervention technique. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017 Apr 25;97(16):1214-7. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.201716.006.
- Knop MT, Białkowski J, Szkutnik M, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects type 2 in children under 3 years of age. *Kardiologia Pol.* 2018 Jun 4. doi:10.5603/KP.a2018.0113.
- Turner DR, Owada CY, Sang CJ Jr, et al. Closure of Secundum atrial septal defects with the AMPLATZER septal occluder: A Prospective, Multicenter, Post-Approval Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Aug;10(8). pii:e004212. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212.
- Ooi YK, Kelleman M, Ehrlich A, et al. Transcatheter Versus Surgical Closure of Atrial Septal Defects in Children: A Value Comparison. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jan 11;9(1):79-86. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.028.
- Thomson JD, Aburawi EH, Watterson KG, et al. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart* 2002;87:466-9. PMID: PMC1767102.
- Bissessor N. Current perspectives in percutaneous atrial septal defect closure devices. *Med Devices (Auckl)*. 2015 Jul 15;8:297-303. doi:10.2147/MDER.S49368.

Предикторы отдалённых фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств

Вершинина Е. О., Репин А. Н.

Цель. Оценить частоту и выявить предикторы отдалённых фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование, включившее 150 пациентов, которым выполнено плановое эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях. Исходы вмешательств оценивались через 6 лет после индексного ЧКВ путём анализа медицинской документации и телефонного интервью. Первичной конечной точкой исследования была смерть от сердечно-сосудистых причин.

Результаты. Фатальные СССР были зарегистрированы у 10,6% больных. Установлена статистически значимая взаимосвязь развития фатальных СССР в отдалённый период после плановых ЧКВ с наличием у пациентов исходно хронической обструктивной болезни лёгких (ОШ=12,3; ДИ (3,6-41,5); $p<0,001$), фибрилляции предсердий (ОШ=5,1; ДИ (1,6-16,3); $p=0,003$), сахарного диабета (ОШ=3,2; ДИ (1,1-9,8); $p=0,032$), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ=8,6; ДИ (2,0-36,4); $p=0,001$), любыми клиническими осложнениями вмешательств (ОШ=3,1; ДИ (1,1-9,0); $p=0,028$), приёмом антиаритмических препаратов (ОШ=5,9; ДИ (1,3-27,4); $p=0,012$), приёмом статинов на момент проведения ЧКВ (ОШ=0,3; ДИ (0,1-0,8); $p=0,013$). По результатам ROC-анализа наиболее значимым предиктором фатальных СССР в отдалённый период при удовлетворительном качестве модели была величина скорости оседания эритроцитов более 14,5 мм/ч (AUC=0,677; ДИ (0,507-0,835); $p=0,027$). При построении кривых Каплана-Мейера по данным 6-летнего наблюдения выявлено значимое влияние мультифокального атеросклероза, острого перипроцедурного повреждения почек и нарушений ритма сердца, регистрируемых во время ЧКВ, на частоту развития отдалённых фатальных СССР.

Заключение. Установлена статистически значимая взаимосвязь между развитием фатальных СССР в отдалённый период после плановых ЧКВ и наличием у пациентов исходной коморбидной патологии (хронической обструктивной болезни лёгких, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, мультифокального атеросклероза, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения), исходной скоростью оседания эритроцитов более 14,5 мм/ч, сопутствующей медикаментозной терапией на момент проведения вмешательства (приёмом антиаритмических препаратов, статинов). Значимыми предикторами неблагоприятного отдалённого прогноза после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда оказались регистрируемые в течение госпитального периода клинические осложнения ЧКВ, в особенности, острое перипроцедурное повреждение почек и нарушения сердечного ритма.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):34–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-34-42>

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, чрескожные коронарные вмешательства, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Вершинина Е. О.* — к.м.н., н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-2665-9108, Репин А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7123-0645.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oliver@cardio-tomsk.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СССР — сердечно-сосудистые события, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

Рукопись получена 07.09.2018
Рецензия получена 10.10.2018
Принята к публикации 17.10.2018

Predictors of long-term fatal cardiovascular events after planned percutaneous coronary interventions

Vershinina E. O., Repin A. N.

Aim. To evaluate the frequency and identify predictors of long-term fatal cardiovascular events (CVE) after planned percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. We conducted a retrospective study that included 150 patients who underwent planned endovascular intervention on the coronary arteries. Outcomes of interventions were assessed 6 years after the PCI, by analyzing medical records and telephone interviews. The primary endpoint of the study was cardiovascular-related death.

Results. Fatal CVE were recorded in 10,6% of patients. A statistically significant relationship was found between the development of fatal CVE in the long-term period after planned PCI and the presence of initial chronic obstructive pulmonary disease in patients (OR=12,3; CI (3,6-41,5); $p<0,001$), atrial fibrillation (OR=5,1; CI (1,6-16,3); $p=0,003$), diabetes mellitus (OR=3,2; CI (1,1-9,8); $p=0,032$), acute cerebrovascular accident (OR=8,6; CI (2,0-36,4); $p=0,001$), any clinical complications of interventions (OR=3,1; CI (1,1-9,0); $p=0,028$), taking of antiarrhythmic drugs (OR=5,9; CI (1,3-27,4); $p=0,012$), statins taking at the time of

PCI (OR=0,3; CI (0,1-0,8); $p=0,013$). According to the results of the ROC-analysis, the most significant predictor of fatal CVE in the long-term period was erythrocyte sedimentation rate more than 14,5 mm/h (AUC=0,677; CI (0,507-0,835); $p=0,027$). According to 6-year observation, Kaplan-Meier curves showed a significant effect of multifocal atherosclerosis, acute periprocedural kidney injury and heart rhythm disorders recorded during PCI, on the incidence of long-term fatal CVE.

Conclusion. A statistically significant relationship between the development of fatal CVE in the long-term period after planned PCI and the presence of initial comorbid pathology in patients (chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus, multifocal atherosclerosis, acute cerebrovascular accident), erythrocyte sedimentation rate more than 14,5 mm/h, concomitant drug therapy at the time of the intervention (taking of antiarrhythmic drugs, statins). Significant predictors of adverse long-term outcome after planned endovascular myocardial revascularization were clinical complications of PCI, recorded during the hospital period, especially acute periprocedural kidney injury and heart rhythm disorders.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):34–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-34-42>

Key words: cardiovascular mortality, percutaneous coronary interventions, coronary heart disease.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Vershinina E. O. ORCID: 0000-0002-2665-9108, Repin A. N. ORCID: 0000-0001-7123-0645.

Received: 07.09.2018 **Revision Received:** 10.10.2018 **Accepted:** 17.10.2018

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике говорят о том, что пациенты с документированным ССЗ, в среднем, подвергаются очень высокому риску рецидивов сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертности [1]. Это, однако, не означает, что все пациенты похожи. Фактически, имеется существенный разброс в оцененном 10-летнем риске повторных сосудистых событий, даже если все модифицируемые факторы риска достигают целевых значений [2]. Проведение реваскуляризации миокарда также меняет прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), чаще всего улучшая, если речь идёт о коронарном шунтировании. Отдельным группам больных показано проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), хотя влияние этих процедур на прогноз всё ещё вызывает оживлённые дискуссии [3].

Положительное значение выполнения первичных ЧКВ у пациентов с острым коронарным синдромом неоспоримо, и, действительно, значительно способствует снижению смертности в этой популяции пациентов [4]. У пациентов со стабильной ИБС влияние ЧКВ на стенокардию и жёсткие конечные точки менее ясно. Неутешительные данные исследования COURAGE [5] о влиянии ЧКВ на выживаемость были частично перевешены несколько лучшими результатами с точки зрения качества жизни в течение 36 месяцев. Однако более поздний анализ показал, что новейшее поколение стентов с лекарственным покрытием, особенно, покрытых эверолимусом, может предотвратить жесткие конечные точки [6]. В прошлом году исследование ORBITA снова поставило под сомнение превосходство антиангинальных эффектов ЧКВ по сравнению с медикаментозной терапией у пациентов со стабильной ИБС [7]. Однако последующий анализ показал, что исследование ORBITA существенно ограничено [8], была выявлена четкая тенденция к улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов, перенесших ЧКВ, по сравнению с теми, кто получал только антиангинальные препараты, и, кроме того, авторы обнаружили значительно лучшую эффективность работы левого желудочка в группе ЧКВ.

Выявление факторов, способствующих развитию неблагоприятных СССР в средне-срочный и отдалённый периоды после ЧКВ, может объяснить ограниченное влияние эндоваскулярной реваскуляризации

миокарда на выживаемость пациентов со стабильной стенокардией. Кроме того, более индивидуализированная оценка риска отдалённой сердечно-сосудистой смертности у пациентов с предшествующими ЧКВ должна улучшить последующее наблюдение для выявленных лиц с высоким риском, усилить мотивацию самих пациентов и обосновать применение у них более интенсивных схем вторичной профилактической терапии. Терапевтические ресурсы, которые можно использовать у пациентов с высоким риском, могут включать: более низкие целевые значения артериального давления и холестерина, более интенсивное наблюдение, дорогостоящие методы лечения или терапию с высоким риском побочных эффектов (например, риск кровотечения при двойной антиагрегантной терапии) [1].

Цель исследования: оценить частоту отдалённых фатальных СССР после плановых ЧКВ и выявить предикторы неблагоприятного прогноза.

Материал и методы

На базе Научно-исследовательского института кардиологии проведено ретроспективное исследование, включившее 150 пациентов, которым было выполнено плановое эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях. Показания к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда определялись согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии [9]. Используемыми стентами преимущественно были стенты с лекарственным покрытием (СЛП) — 81%. Из них СЛП 1-й генерации составили 20,6%, 2-й генерации — 53,9%, 3-ей генерации — 6,5%. Через 1 год после вмешательства все пациенты прошли плановое клиническое амбулаторное обследование. Исходы вмешательств оценивались через 6 лет после индексного ЧКВ путём анализа медицинской документации и телефонного интервью. Первичной конечной точкой исследования была смерть от сердечно-сосудистых причин.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 17, R и STATISTICA 10. Количественные данные представлялись в виде

Таблица 1

Исходная клиничко-anamnestическая характеристика больных в зависимости от развития фатальных ССС

	Пациенты без фатальных ССС, n=134	Пациенты с фатальными ССС, n=16	p
Мужчины, %	85,8	81,3	0,71
Возраст, годы, M±SD	57,6±7,8	62,5±7,96	0,03
Индекс массы тела, M±SD	29,1±4,2	30,8±8,1	0,72
Артериальная гипертензия, %	87,2	93,8	0,69
СД, %	15,7	37,5	0,13
ОНМК в анамнезе, %	3,7	25	0,01
ФП, %	10,5	37,5	0,01
Хроническая болезнь почек, %	35,8	56,3	0,17
ХОБЛ, %	6,0	43,8	0,001
Курение, %	74,6	81,3	0,76
Отягощённая наследственность по ССЗ, %	35,1	43,8	0,58
Постинфарктный кардиосклероз, %	73,9	93,8	0,12
Стаж ИБС, годы, M±SD	4,6±5,6	5,8±7,07	0,39
Функциональный класс ХСН, исходно, %			0,17
1 фк	38,8	18,8	
2 фк	59,0	68,8	
3 фк	2,2	12,5	
Предшествующая реваскуляризация миокарда, %	35,2	19,1	0,21
МФА, %	21,1	42,9	0,05
ФВЛЖ (В), Me (Q1-Q3)	62 (56-65)	56 (46-67)	0,12
Сумма баллов по шкале R. Mechran, Me (Q1-Q3)	9 (6-11)	10,5 (8,5-13,25)	0,11
Приём антиаритмических препаратов исходно, %	3,8	18,8	0,04
Выполнение вмешательств на фоне приёма статинов, %	87,9	62,5	0,02
СРБ исх., мг/л, Me (Q1-Q3)	5 (4,5-7)	11 (7-25)	<0,001
СОЭ исх., мм/час, Me (Q1-Q3)	10 (6-17)	18 (14-26)	0,02
Растворимые фибрин-мономерные комплексы исх., мг/%, Me (Q1-Q3)	6,5 (5-8,75)	11 (7,5-14)	0,004
Глюкоза натощак исходно, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	5,5 (5,2-6)	6,15 (5,4-7,1)	0,03
Постприандиальная глюкоза исходно, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	7,45 (6,1-8,78)	9,6 (8,4-11,3)	0,03
Скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI исходно, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q1-Q3)	86,5 (74-93)	70,5 (63,5-80,5)	0,01

M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение или Me (Q₁-Q₃), где Me — медиана, Q₁ и Q₃ — нижний и верхний квартили. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: при сравнении двух независимых групп — критерий Стьюдента или Манна-Уитни; для сравнения двух зависимых выборок — критерии знаков и Вилкоксона. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов. Для независимых групп использовали критерий χ^2 Пирсона; если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера (для таблиц 2x2). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод пошаговой логистической регрессии, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Для выбора оптимального порога разделения использовали критерий максимальной суммарной чувстви-

тельности и специфичности. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали лог-ранговый критерий. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

Результаты

Выживаемость в исследуемой группе больных через 6 лет после индексного ЧКВ составила 86,1%. Фатальные ССС были зарегистрированы у 16 человек (10,6%). Из них у 25% пациентов причиной смерти было острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 50% пациентов — инфаркт миокарда (ИМ), у 12,5% пациентов — фатальные нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии — у 6,25%, разрыв аневризмы аорты — также у 6,25% больных.

Для выявления факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистой смерти, нами выполнено сравнение исходных клиничко-anamnestических

Таблица 2

Характеристика поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств

Показатели	Пациенты без фатальных ССС, n=134	Пациенты с фатальными ССС, n=16	p
Количество поражённых сосудистых бассейнов исх., %			0,48
1	43,75	43,75	
2	34,1	31,25	
3	36,4	25	
Рестенозы ранее установленных стентов, %	3,8	6,25	0,50
Стентирование ствола левой коронарной артерии, %	3,03	0	1,00
Стентирование передней нисходящей артерии, %	75,8	68,75	0,55
Стентирование огибающей артерии, %	50	62,9	0,42
Стентирование правой коронарной артерии, %	65,15	56,25	0,58
Механическая реканализация и стентирование хронической окклюзии, %	17,43	12,5	1,00
Количество установленных стентов, M±SD	1,55±0,87	1,25±0,45	0,24
Диаметр стента, мм, M±SD	3,1±0,25	3,07±0,19	0,76
Длина стента, мм, M±SD	32,4±16,1	26,6±12,4	0,08
СЛП, % (от количества установленных стентов в группе)	84,6	73,3	0,28
Объём контраста/скорость клубочковой фильтрации, Me (Q1-Q3)	2,6 (2,15-3,73)	2,88 (2,2-4,1)	0,51

Таблица 3

Острые осложнения процедуры реваскуляризации миокарда

Показатели	Пациенты без фатальных ССС, n=134	Пациенты с фатальными ССС, n=16	p
Технически невыполненное вмешательство, %	4,5	0	1,00
Технические осложнения вмешательства (диссекция интимы, пересечение боковых ветвей, острая окклюзия стента и др.), %	12,7	6,25	0,69
Болевой синдром в грудной клетке во время и после процедуры, %	2,99	6,25	0,44
Нарушения ритма во время и после процедуры, %	5,2	18,75	0,08
Аллергическая реакция во время и после вмешательства, %	6,7	18,75	0,12
Гипотония во время и после вмешательства, %	5,97	6,25	1,00
Контраст-индуцированное острое почечное повреждение, %	11,6	25	0,23
Суммарно любые клинические осложнения (кроме технических), %	30,6	56,25	0,05

характеристик пациентов, выраженности поражения коронарных артерий, объёма выполненных вмешательств, их осложнений у больных с фатальными ССС и без них. Клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Пациенты, погибшие в течение 6 лет от фатальных ССС, исходно статистически значимо были старше по возрасту, чаще страдали хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), чаще имели мультифокальный атеросклероз (МФА), ОНМК в анамнезе, у них исходно чаще была диагностирована фибрилляция предсердий (ФП). У этих больных перед ЧКВ определялись более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), растворимых фибрин-мономерных комплексов, глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы. Кроме того, у этих пациентов исходно была ниже скорость клубочковой фильтрации. Пациенты, погибшие от сердечно-сосудистых осложнений в отдалённый после ЧКВ период, исходно существенно чаще принимали антиаритмические препараты

и, наоборот, им значимо реже проводили ЧКВ на фоне приёма статинов. Остальное сопутствующее медикаментозное лечение у пациентов перед, во время и после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (частота назначения и дозы антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сахароснижающих и других препаратов), статистически значимо не различалось между группами.

Также группы исходно не различались по выраженности коронарного атеросклероза, объёму выполненных вмешательств и их техническим осложнениям (табл. 2 и 3), но пациенты с последующими фатальными ССС статистически достоверно чаще имели любые клинические осложнения во время и сразу после вмешательств (болевой синдром, нарушения ритма, аллергические реакции, гипотония, гематомы в месте пункции, кровотечения из места пункции, желудочно-кишечные кровотечения и др.).

Таблица 4

Предикторы развития фатальных ССС в отдалённый период после ЧКВ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

Переменные	ОШ	95% ДИ	p
Сопутствующий СД	3,23	1,06-9, 84	0,03
Перенесенное ранее ОНМК	8,6	2,03-36,36	0,001
Сопутствующая ХОБЛ	12,25	3,62-41,46	<0,001
Наличие исходно ФП	5,14	1,6-16,3	0,003
Факт приёма антиаритмических препаратов	5,86	1,26-27,37	0,01
Выполнение вмешательства на фоне приёма статинов	0,26	0,08-0,80	0,01
Любые клинические осложнения вмешательства (кроме технических)	3,13	1,09-9,0	0,03

Таблица 5

Предикторы развития ССС после ЧКВ по результатам ROC-анализа

Переменные	Площадь под кривой (AUC)	Пороговое значение	p	Чувствительность	Специфичность
СОЭ исх.	0,671 ДИ [0,507-0,835]	14,5 мм/ч	0,027	0,750	0,652

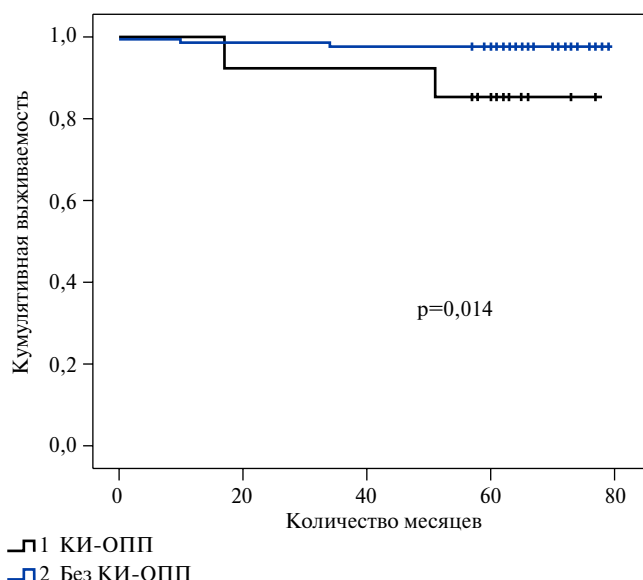


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера. Отдаленная выживаемость без фатальных ССС в зависимости от развития КИ-ОПП после индексного ЧКВ.

Далее нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи развития фатальных ССС с различными предикторными переменными (табл. 4). Было выяснено, что наличие ХОБЛ увеличивает шансы развития сердечно-сосудистой смерти в 12,3 раза, ФП — в 5,1 раза, сахарный диабет (СД) — в 3,2 раза, перенесенное ОНМК — в 8,6 раза. Факт приёма антиаритмических препаратов пациентами, направленными на ЧКВ, увеличивает шансы последующих отдалённых фатальных ССС в 5,9 раза, по-видимому, как отражение имеющих у таких пациентов клинически значимых нарушений ритма. Напротив, выполнение вмешательства

на фоне приёма статинов снижает риск отдалённой сердечно-сосудистой смерти (ОШ=0,26; ДИ (0,1-0,8); $p=0,013$). Развитие любых клинических осложнений вмешательства маркирует увеличение риска в 3,1 раза.

При построении ROC-кривых для выявления взаимосвязей используемых переменных с развитием фатальных ССС были получены характеристические кривые, которые не пересекали контрольную диагональ, обеспечивали чувствительность и специфичность >50%, площадь под кривой >0,6 (как минимум, удовлетворительное качество модели) при уровне статистической значимости $p<0,05$. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 5. Наиболее значимым предиктором ССС в отдалённый период при удовлетворительном качестве модели оказался уровень СОЭ (AUC=0,677; ДИ (0,507-0,835); $p=0,027$). При пороговом значении 14,5 мм/ч чувствительность и специфичность составили 75,0% и 65,2%, соответственно.

Кроме того, с помощью построения кривых Каплана-Мейера по данным 6-летнего наблюдения за пациентами удалось выявить влияние ещё нескольких факторов на частоту развития последующих фатальных ССС. Этими факторами оказались наличие исходно МФА у пациентов, направленных на плановое ЧКВ, а также развитие острого перипроцедурного повреждения почек и регистрация нарушений ритма во время и сразу после выполнения индексного ЧКВ (рис. 1, 2, 3).

Обсуждение

Через 1 год после ЧКВ остаётся устойчивый риск поздних тромботических осложнений, которые связаны либо с нарушением проходимости оригинального установленного коронарного устройства, либо с прогрессированием ИБС [10]. Связанные с устрой-

ством поздние осложнения включают очень поздний тромбоз стента и повторную реваскуляризацию целевого сосуда и обусловлены задержкой заживления из-за хронического воспаления и неоатеросклерозом в стенте после его имплантации. Сообщалось об очень позднем тромбозе стента с частотой примерно 0,1, 0,2-0,8 и 0,1-0,2 на 100 человеколет для голометаллических стентов [11], СЛП раннего поколения и СЛП нового поколения [12], соответственно. Поздняя повторная реваскуляризация целевого сосуда связана с продолжающимся поздним увеличением потери просвета и, по крайней мере, частично вызвана неоатеросклерозом стента. Риск составляет приблизительно 1% в год при голометаллических стентах [13], 1-2% в год при СЛП раннего поколения [14], и <1%/год при СЛП нового поколения в течение 5 лет.

Более 50% поздних осложнений не связаны с устройством и являются вторичными по отношению к прогрессированию болезни в нативных сегментах коронарных артерий. В исследовании SYNTAX через 5 лет после ЧКВ большие неблагоприятные ССС произошли у 37,3% пациентов, 5-летняя смертность от всех причин составила 13,9%, частота ИМ — 9,7%, инсульта — 2,4% и повторной реваскуляризации 25,9% [15].

В исследовании DAPT острый ИМ, не связанный с поражением целевого сегмента, был более распространенным, чем ИМ, обусловленный тромбозом стента, который происходил с годовой частотой приблизительно 1-1,5% [16]. В этом исследовании были определены девять факторов (возраст, застойная сердечная недостаточность/низкая фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), стентирование венозного трансплантата, ИМ при включении в исследование, предшествующий ИМ или ЧКВ, СД, диаметр стента <3 мм, курение и стент с паклитакселом), влияющих на частоту ишемических событий в отдаленный период (до 3х лет) [17]. Целью исследования было создать калькулятор оценки риска для определения продолжительности двойной антиагрегантной терапии. Однако в нём не оценивалась отдаленная сердечно-сосудистая смертность (более 5 лет) после индексного ЧКВ и не определялись её предикторы.

Опубликованный в новых рекомендациях Европейского кардиологического общества по двойной антиагрегантной терапии калькулятор риска PRECISE-DAPT был основан на анализе в общей сложности 14963 больных ИБС, которые подверглись плановым или экстренным ЧКВ, что позволило авторам сформировать алгоритм прогнозирования внебольничного кровотечения у пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию, включивший такие переменные, как возраст, гемоглобин, количество лейкоцитов и предшествующее спонтанное кровотечение [18]. Этот прогностический инструмент также был далёк от рассматриваемых нами задач

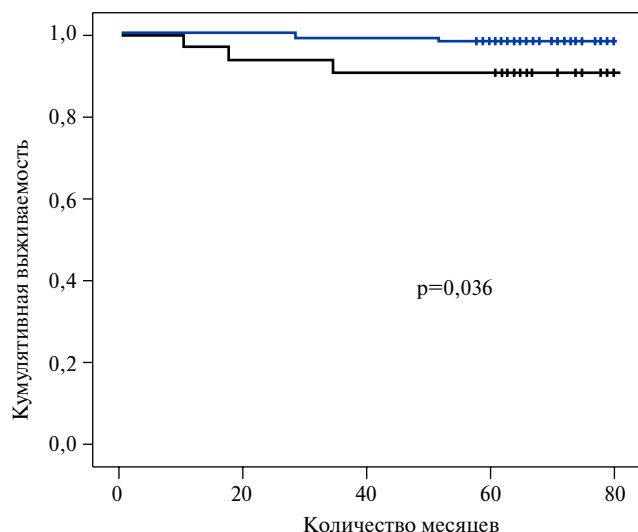
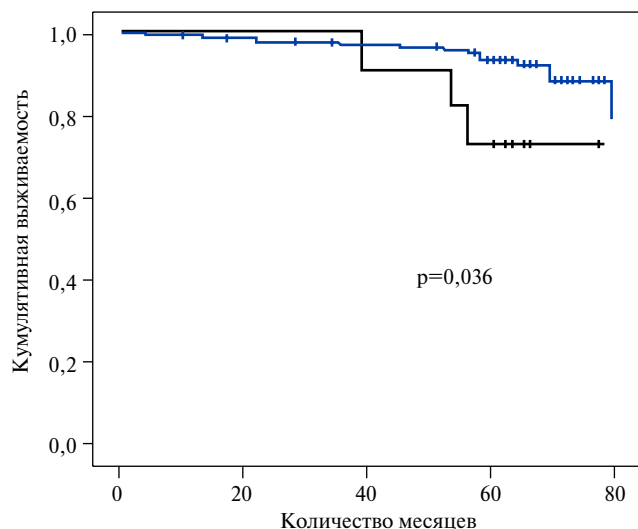


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера. Выживаемость без фатальных ССС в зависимости от исходного наличия у пациентов мультифокального атеросклероза.



Нарушения ритма при выполнении ЧКВ

Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера. Отдаленная выживаемость без фатальных ССС в зависимости от наличия или отсутствия нарушений ритма во время проведения индексного ЧКВ.

определения факторов отдаленной сердечно-сосудистой смертности.

Уже не вызывает сомнений, что не только анти-тромботическая терапия влияет на прогноз пациентов после ЧКВ. В ряде работ и мета-анализов показано, что выполнение ЧКВ на фоне применения нагрузочных доз сильнодействующих синтетических статинов (аторвастатина, розувастатина) и длительное их использование после процедур реваскуляризации миокарда уменьшает частоту перипроцедурного повреждения миокарда и почек, а также последующих неблагоприятных ССС у пациентов как с острым

коронарным синдромом, так и со стабильной ИБС [19]. Этот факт нашёл подтверждение и в нашей работе: выполнение вмешательства на фоне приёма статинов существенно снизило шансы развития отдалённых фатальных ССС (ОШ=0,26; ДИ (0,1-0,8); $p=0,013$).

Кроме того, известно, что сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остаётся высокой даже при сохранённой ФВЛЖ. В нашем исследовании подавляющее число пациентов имело ФВЛЖ более 40%, то есть относились к подгруппам больных ХСН с сохранённой и умеренно сниженной ФВЛЖ, только 1,3% больных имели ФВЛЖ менее 40%. Общая смертность через 6 лет после индексного ЧКВ в нашем исследовании составила 13,9%, а сердечно-сосудистая — 10,6%. При этом, 76% включённых пациентов перенесли в прошлом ИМ, а 63,3% уже исходно имели клинически значимую ХСН (II и III функционального класса по NYHA). В недавно опубликованном исследовании Lam CSP, et al. (2018) [20] за 2 года наблюдения 17% пациентов с ХСН умерли от всех причин, при этом общая смертность в подгруппах пациентов с сохранённой и умеренно сниженной ФВЛЖ была 14% и 12%, соответственно. Таким образом, относительно высокая отдалённая сердечно-сосудистая смертность после плановых ЧКВ связана с сопутствующей ХСН, в основе которой лежит как ИБС, так и сопутствующая патология, что подтверждается показанной в нашей работе предикторной ролью коморбидных ХОБЛ, ФП, СД, которые сами по себе ассоциированы с развитием и прогрессированием ХСН.

В настоящее время считается, что известные факторы риска для здоровой популяции по-прежнему определяют частоту повторных событий у тех, кто уже имеет симптомное сосудистое заболевание [21], но могут быть дополнены или заменены детерминантами, специфическими для вторичной профилактики. В нашей работе предиктором отдалённых фатальных ССС после плановых ЧКВ оказались исходно имеющиеся МФА, ОНМК, СОЭ более 14,5 мм/час, а также СД как одна из причин диффузного поражения артериального русла. Наши данные по поиску предикторов отдалённой сердечно-сосудистой смертности у этой категории больных подтверждаются результатами целого ряда ранее опубликованных исследований. Регистр REACH, например, показал, что частота ССС увеличивается с увеличением числа поражённых сосудистых бассейнов (например, клинически значимые ИБС, цереброваскулярная болезнь или поражение периферических артерий) в пределах от 12,6% в течение 1 года у пациентов с одним до 21,1% у пациентов с двумя и 26,3% у пациентов с более чем двумя поражёнными артериальными бассейнами [22]. В другом исследовании авторами показано, что причинами ухудшения про-

гноза и клинического течения ИБС на фоне МФА у пациентов после плановых ЧКВ являются более выраженная активность процессов воспаления и тромбообразования [23].

В ряде работ также было обнаружено, что воспалительные биомаркеры и почечная функция могут добавить инкрементальную прогностическую ценность в разрабатываемые модели риска сердечно-сосудистой смертности [24]. Kleber ME, et al. (2015) продемонстрировали, что фактор фон Виллебранда и натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид (NT-proBNP) улучшили прогноз риска у пациентов с ХСН с сохранённой ФВЛЖ, прошедших коронарную ангиографию [25]. Аналогичным образом, Koller L, et al. (2014) обнаружили, что СРБ является независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН с сохранённой ФВЛЖ, прошедших коронарную ангиографию [26]. В своем *post hoc*-анализе Gaggin HK, et al. (2014) стремились идентифицировать клинические предикторы и биомаркеры новообразованной ХСН у пациентов, подвергающихся коронарной и/или периферической ангиографии, включённых в исследование CASABLANCA [27]. Авторы предположили, что комбинация клинических и циркулирующих плазменных биомаркеров обеспечит точность прогнозирования начала новых случаев ХСН. Независимые предикторы вновь развившейся ХСН включили пять клинических переменных (возраст, мужской пол, частота сердечных сокращений, наличие ФП и артериальная гипертензия) и два биомаркера (NT-proBNP и стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2)). С-статистика для модели без биомаркеров составляла 0,69; включив биомаркеры, авторам удалось увеличить с-статистику до 0,76 ($P<0,001$).

Кроме различных биомаркеров, часто при стратификации риска предлагается включать более сложную информацию о тяжести заболевания, полученную при использовании различных методов визуализации. Предыдущие исследования, например, показали, что ФВЛЖ, анатомия стенки сосуда, оценка кальция коронарной артерии, отношение интима/медиа и наличие стеноза сонной артерии являются важными предикторами исхода [28, 29]. Однако дополнительные затраты, время и опыт, необходимые для определения биомаркеров или выполнения дополнительной визуализации у пациентов с клиническими ССЗ, резко ухудшают клиническую полезность любого калькулятора прогноза, основанного на таких характеристиках.

Новым и заслуживающим внимания в представленной работе, на наш взгляд, является выявление важного прогностического значения клинических осложнений ЧКВ. Мы оценивали предикторные возможности в отношении отдалённых фатальных ССС как технических, так и клинических осложне-

ний плановых ЧКВ. При этом технические осложнения, в том числе технически не выполненное вмешательство, диссекция целевого участка коронарной артерии, пересечение боковых ветвей, острый тромбоз стента и другие, произошли у 12% больных и не имели существенного прогностического значения. В то время как клинические осложнения вмешательства, к которым были отнесены все острые клинические события, произошедшие во время и в первые сутки после ЧКВ, такие как болевой синдром в грудной клетке, аллергическая реакция, гипотония, острое повреждение почек, нарушения ритма сердца, местные осложнения (обширные гематомы или малые кровотечения из места пункции), желудочно-кишечные кровотечения и др. оказались значимым маркером отдаленной сердечно-сосудистой смертности с ОШ=3,1 (ДИ (1,1-9,0) $p=0,028$). Из них самостоятельное прогностическое значение имели развитие КИ-ОПП и нарушений ритма сердца, что было доказано построением кривых Каплана-Мейера.

Выявленные нами предикторы отдаленной сердечно-сосудистой смертности являются общепринятыми клиническими детерминантами, простыми в определении и использовании. Их можно условно разделить на несколько взаимно пересекающихся групп: (1) факторы, связанные с прогрессированием и тяжестью атеросклеротического поражения артерий (наличие СД, МФА, ОНМК, приём статинов); (2) факторы, связанные с активностью воспаления (наличие ХОБЛ, величина СОЭ, приём статинов); (3) факторы, связанные с наличием, или предрасполагающие к прогрессированию ХСН (сопутствующие ХОБЛ, ФП, развитие КИ-ОПП). Клинические

осложнения индексного ЧКВ, в том числе КИ-ОПП и нарушения ритма, по-видимому, являются ещё одним значимым предиктором, указывающим на уязвимых в отношении неблагоприятного прогноза пациентов. Таким образом, не только состояние коронарного русла, но и сопутствующая коморбидная патология, влияющая на тяжесть и скорость прогрессирования ХСН, совместно определяют отдаленный прогноз пациентов после плановых ЧКВ.

Заключение

Установлена статистически значимая взаимосвязь развития фатальных сердечно-сосудистых событий в отдаленный период после плановых ЧКВ с наличием у пациентов исходной коморбидной патологии (ХОБЛ, ФП, СД, МФА, перенесенные ОНМК), повышением СОЭ выше 14,5 мм/ч, сопутствующей медикаментозной терапией на момент проведения вмешательств (приём антиаритмических препаратов, статинов). Статистически достоверной взаимосвязи анатомических характеристик поражения коронарного русла и особенностей выполненных плановых ЧКВ с развитием фатальных ССС в отдаленный период выявить не удалось. Однако значимым предиктором неблагоприятного отдаленного прогноза после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда оказались регистрируемые в течение госпитального периода клинические осложнения ЧКВ, в особенности, острое перипроцедурное повреждение почек и нарушения сердечного ритма.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016;134(19):1419-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)1; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. Guidelines on myocardial revascularization *Eur. Heart J*. 2010;31:2501-55. doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
- Luscher TF, Obeid S. From Eisenhower's heart attack to modern management: a true success story! *Eur Heart J*. 2017;38:3066-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx569.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859. doi:10.1136/bmj.g3859.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox K, Luscher TF. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J*. 2018;39:963-5.
- VNOK. Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendation (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6):4:1-28. (In Russ.) ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекоменда-
- ментации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6):4:1-28.
- Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:2167-76. doi:10.1093/eurheartj/ehv227.
- Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007;116:2391-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707331.
- Raber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125:1110-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560.
- Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, et al. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:468-75. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958249.
- Raber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 2011;123:2819-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004762.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-38. doi:10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.

17. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-49. doi:10.1001/jama.2016.3775.
18. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
19. Vershinina EO, Repin AN. Acute effects of loading doses of statins at the elective percutaneous coronary interventions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(S4):16. (In Russ.) Вершинина Е. О., Репин А. Н. Острые эффекты нагрузочных доз статинов при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):16.
20. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018 Jan 29;0:1-11. doi:10.1093/eurheartj/ehy005.
21. MacKenzie TA, Malenka DJ, Olmstead EM, et al. Prediction of survival after coronary revascularization: modeling short-term, mid-term, and long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:463-72. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.09.042.
22. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125:695-703.
23. Vershinina EO, Repin AN, Ryabova TR. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of elective endovascular treatment of ischemic heart disease. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014;29(3):87-93. (In Russ.) Вершинина ЕО, Репин АН, Рябова ТР. Влияние мультифокального атеросклероза на ближайшие и отдаленные результаты планового эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014;29(3):87-93.
24. Vershinina EO, Repin AN. Contrast-induced acute kidney injury in a planned endovascular interventions on the coronary arteries. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(12):1086-93. (In Russ.) Вершинина Е. О., Репин А. Н. Контраст-индуцированное острое повреждение почек при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Клин. мед*. 2017;95(12):1086-93. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-12-1086-1093.
25. Kleber ME, Koller L, Goliash G, et al. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:25-32.
26. Koller L, Kleber M, Goliash G, et al. C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:758-66. doi:10.1002/ejhf.104.
27. Gaggin HK, Bhardwaj A, Belcher A, et al. Design, methods, baseline characteristics and interim results of the Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases (CASABLANCA) study. *IJC of Metabolic & Endocrine*. 2014;5:11-8. doi:10.1016/j.ijcme.2014.08.005.
28. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303:1610-6. doi:10.1001/jama.2010.461.
29. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score 1. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:317-26. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.914051.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ¹

Эффиент – 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 к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг; соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика: пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда; без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо разламывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ/НС, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрескожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, преждевременное 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 рекомендуются, 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 (патологические кровотечения, например, при язвенной болезни); пре-

ходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) 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 кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Особые указания. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели 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 лихорадкой. Хирургические вмешательства. 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 кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Пациентов с пониженным артериальным давлением, тех, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиапидиридинам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Варфарин: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, 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 гидрохлорид бупропиона

– метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфавирензом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами 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, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться 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.

Побочное действие.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов).

Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие интродных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровотечения по TIMI.

Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI, малые кровотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

Побочные реакции геморрагического характера. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0.1% и <1%): кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%): гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%): носовое кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): кровохарканье.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%): желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематемезис), желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): эритема. 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, кровотечение в месте пункции. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%): ушиб; нечасто (>0.1% и <1%): подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморрагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%): анемия; редко (>0.01% и <0.1%): тромбоцитопения (содержание тромбоцитов <50 × 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 «Сервье», Россия, www.servier.ru

Номер регистрационного удостоверения:

Эффиент®
прасугрел таблетки

Результаты эндоваскулярного лечения аортального порока сердца у пациентов промежуточного хирургического риска

Логина И. Ю., Каменская О. В., Прохорихин А. А., Таркова А. Р., Кретов Е. И., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.

Цель. Оценить результаты однолетнего наблюдения после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) у пациентов промежуточного хирургического риска с выраженным аортальным стенозом.

Материал и методы. В пилотное исследование включены 42 пациента с гемодинамически значимым аортальным стенозом и промежуточным риском хирургического вмешательства. В раннем послеоперационном периоде и через год после вмешательства оценивали частоту возникновения протез-связанных осложнений, годичную выживаемость, клинические и гемодинамические характеристики, а также динамику качества жизни и социальной адаптации.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде и через год после ТИАК у пациентов промежуточного хирургического риска протез-связанных осложнений зарегистрировано не было, выживаемость составила 97,6% и 88%, соответственно. Гемодинамический эффект операции по результатам эхокардиографии сохранялся через год после вмешательства с положительной динамикой сократительной функции миокарда. Уровень качества жизни через год после ТИАК повысился по шкале физического компонента здоровья опросника SF-36 с 25 (22;29) до 42 (28;46) баллов ($p=0,031$), по психоэмоциональному компоненту с 42 (33;50) до 53 (48;57) баллов ($p=0,025$). Уровень социальной адаптации значимо повысился; балл по шкале Холмса-Рея снизился с 250 (198;300) до 200 (180;220) ($p=0,027$).

Заключение. Гемодинамическая эффективность ТИАК у пациентов промежуточного хирургического риска с выраженным аортальным стенозом сопровождается значимым улучшением качества жизни и уровня социальной адаптации через год после эндоваскулярной коррекции порока.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):44–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-44-49>

Ключевые слова: транскатетерная имплантация аортального клапана, аортальный порок сердца, хирургический риск, качество жизни, социальная адаптация.

Конфликт интересов. Источник финансирования не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе материала, а также в принятии решения о публикации результатов исследования.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (17-75-30009).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Логина И. Ю. * — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Каменская О. В. — д.м.н, в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Прохорихин А. А. — стажер-исследователь Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-3247-8290, Таркова А. Р. — к.м.н., м.н.с. Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4291-6047, Кретов Е. И. — к.м.н., в.н.с. Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7109-9074, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8591-6461, Караськов А. М. — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, ORCID: 0000-0001-8900-8524.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

i_loginova@meshalkin.ru

EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NYHA — New York Heart Association, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Рукопись получена 03.07.2018

Рецензия получена 27.08.2018

Принята к публикации 20.09.2018

Results of endovascular treatment of aortic valve disease in patients with intermediate surgical risk

Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V., Prokhorikhin A. A., Tarkova A. R., Kretov E. I., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.

Aim. To assess the results of a one-year follow-up after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with intermediate surgical risk with severe aortic stenosis.

Material and methods. The study included 42 patients with hemodynamically significant aortic stenosis and intermediate surgical risk. We assess the incidence of prosthesis-associated complications, one-year survival, clinical and hemodynamic characteristics, as well as the dynamics of the quality of life and social adaptation in the early postoperative period and one year after the intervention.

Results. In patients with intermediate surgical risk prosthesis-associated complications were not registered in the early postoperative period and one year after TAVI, the survival rate was 97,6% and 88%, respectively. The hemodynamic effect of the operation according to the results of echocardiography persisted a year after the intervention with the positive dynamics of the myocardial contractile function. The quality of life a year after the TAVI increased on the scale of the physical health of the SF-36 questionnaire from 25 (22;29) to 42 (28;46) points ($p=0,031$), on the mental health from 42 (33;50) up to 53 (48;57) points ($p=0,025$). The level of social adaptation has increased significantly; score of the Holmes and Rahe scale decreased from 250 (198;300) to 200 (180;220) ($p=0,027$).

Conclusion. The hemodynamic efficacy of TAVI in patients with intermediate surgical risk with severe aortic stenosis is associated with a significant improvement of life quality and the level of social adaptation one year after the endovascular correction of valve defect.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):44–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-44-49>

Key words: transcatheter aortic valve implantation, aortic valve disease, surgical risk, quality of life, social adaptation.

Conflicts of interest. The source of financing did not participate in the development of the study design, the collection and analysis of the material, as well as in publishing of the results.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (17-75-30009).

E. N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk, Russia.

Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Prokhorikhin A. A. ORCID: 0000-0002-3247-8290, Tarkova A. R. ORCID: 0000-0002-4291-6047, Kretov E. I. ORCID: 0000-0002-7109-9074, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461, Karaskov A. M. ORCID: 0000-0001-8900-8524.

Received: 03.07.2018 Revision Received: 27.08.2018 Accepted: 20.09.2018

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) — современная малоинвазивная рентгенэндоваскулярная хирургическая технология лечения аортального порока сердца [1-3]. В первую очередь, данный вид вмешательства применяется у неоперабельных пациентов или пациентов высокого хирургического риска, когда операционный риск при классическом “открытом” протезировании аортального клапана превышает риск естественного развития патологического процесса [1, 4, 5].

Помимо применения ТИАК у неоперабельных больных, продолжается изучение результатов данного метода лечения у пациентов промежуточного хирургического риска [6, 7]. Данная категория больных представлена, как правило, пациентами молодого и среднего возраста или пожилыми пациентами с отсутствием выраженной сопутствующей патологии. Часто эти пациенты являются трудоспособными и, соответственно, их быстрая социальная адаптация после хирургического лечения является актуальной и экономически обоснованной.

Действующие рекомендации мировых профессиональных сообществ рассматривают проведение ТИАК у пациентов промежуточного риска разумной альтернативой “открытому” протезированию аортального клапана [4, 5]. Однако необходимо дальнейшее изучение результатов ТИАК у пациентов с аортальным пороком сердца промежуточного хирургического риска, в том числе изучение динамики качества жизни и социальной адаптации после хирургического вмешательства [8, 9].

Целью данного исследования явилась оценка результатов однолетнего наблюдения после ТИАК у пациентов промежуточного хирургического риска с выраженным аортальным стенозом.

Материал и методы

В проспективное пилотное исследование включено 42 пациента промежуточного хирургического риска с выраженным симптомным аортальным стенозом, которым выполнена процедура ТИАК. Показания к хирургическому лечению аортального порока определялись в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [10]. Хирургический риск определен на основании шкалы European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) (калькулятор <http://www.euroscore.org/calc.html>).

Критерии включения: пациенты с симптомным аортальным стенозом старше 18 лет, хирургический риск по шкале EuroSCORE II <4%. Критерии исключения: техническая невозможность выполнения ТИАК (выраженные атеросклеротические поражения или извитость артерий илеофemorального сегмента, горизонтальное расположение восходящего отдела аорты), гемодинамически значимое поражение коро-

нарного русла, острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов до включения в исследование получено добровольное информированное согласие.

Для верификации диагноза и оценки состояния артерий, через которые производится доставка протеза, до хирургического вмешательства была выполнена мультиспиральная компьютерная томография сердца, аорты и артерий нижних конечностей, эхокардиография. Всем пациентам имплантирован клапан Medtronic CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) с помощью транскатетерной системы, включающей клапан из свиного перикарда, размещенный на самораскрывающейся нитиноловом каркасе и чрескожную доставляющую систему. Использовались клапаны размером 26 мм, 29 мм и 31 мм.

В последующий анализ были включены демографические, антропометрические данные пациентов, функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, гемодинамические характеристики порока по данным эхокардиографии, наличие сопутствующей патологии и ранее перенесенных хирургических вмешательств. До и через год после ТИАК анализировали уровень качества жизни по данным опросника SF-36, социальной адаптации по данным опросника Холмса-Рея. У выписанных пациентов клинический статус, оценка качества жизни и социальной адаптации устанавливались посредством телефонного звонка пациенту либо лицу, указанному в информированном согласии, через год после операции. Конечными точками исследования явились протез-связанные осложнения ТИАК, к которым относили дисфункцию и/или дислокацию протеза и смертность в течение года после хирургического вмешательства.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ SPSS 18.0 (SPSS Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_1; Q_3)$), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Достоверность различий количественных признаков до и после хирургического вмешательства оценивали по критерию Вилкоксона. Прогностическую ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Кривая выживаемости после ТИАК построена по методу Каплан-Майера. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (17-75-30009). Источник финансирования не принимал участия в разработке дизайна исследова-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов с аортальным стенозом. Данные представлены в виде Me (Q₁;Q₃) или n (%)

Параметр	Значение (n=42)
Мужской пол, n (%)	17 (40%)
Возраст, лет	66 (64;67)
Индекс массы тела, кг/м ²	25 (22;30)
Функциональный класс по классификации NYHA, n (%)	
II	3 (7%)
III	39 (93%)
IV	0 (0%)
Нарушение ритма сердца, n (%)	14 (33%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (38%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (7%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	4 (9%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (29%)
Хронические заболевания легких, n (%)	5 (12%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (5%)
Предшествующие вмешательства, n (%)	
Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика	15 (36%)
Баллонная аортальная вальвулопластика	4 (9%)
EuroSCORE II, балл	3,2 (2,9;3,5)

Сокращения: EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NYHA — New York Heart Association.

ния, сборе и анализе материала, а также в принятии решения о публикации результатов исследования.

Результаты

Всем пациентам, включенным в исследование, процедура ТИАК была проведена через трансфеморальный доступ. В 11 (26%) случаях использован клапан 26 мм, у 24 (57%) пациентов размер протеза составил 29 мм, у 7 (17%) — 31 мм. Средняя продолжительность процедуры составила 150 (120;175) мин. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В госпитальном послеоперационном периоде случаев дисфункции/дислокации протеза не зарегистрировано. Среди осложнений в 15 случаях (36%) наблюдались нарушения ритма, преимущественно в виде атриовентрикулярной блокады, что в 7 случаях потребовало установки электрокардиостимулятора. У 4 пациентов (9,5% случаев) возникла гематома в месте введения доставляющего устройства, купированная консервативными методами лечения. Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 2,4% (1 пациент) как результат прогрессирования сердечной недостаточности. Средняя продолжительность госпитализации составила 9 (7;11) суток.

Через год после ТИАК протез-связанных осложнений, а также повторных хирургических вмешательств, не было зарегистрировано. Среди значимых

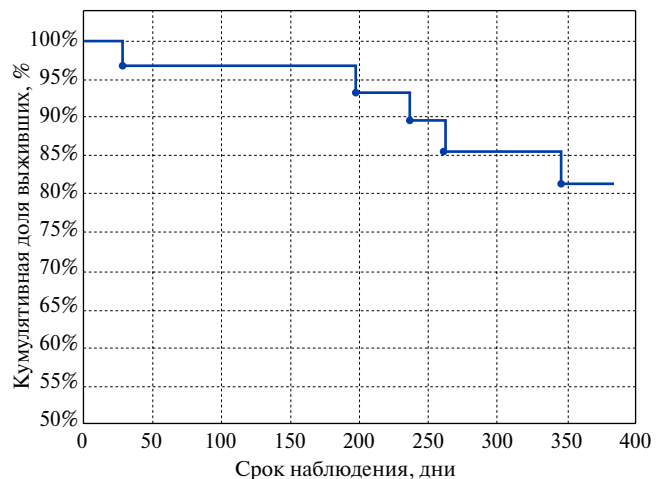


Рис. 1. Кривая выживаемости после ТИАК у пациентов промежуточного хирургического риска.

кардиоваскулярных неблагоприятных событий отмечен 1 случай острого нарушения мозгового кровообращения и 2 случая острого инфаркта миокарда. Годичная летальность в результате кардиоваскулярных событий составила 5% (2 случая прогрессирования острой сердечной недостаточности). Смартность от всех причин через год после ТИАК зарегистрирована в 5 случаях (рис. 1). Причиной летальности, не связанными с кардиоваскулярными событиями, явились случаи прогрессирования онкологического процесса, 1 случай желудочного кровотечения, в 1 случае причина не известна.

Гемодинамическую эффективность ТИАК подтверждает значимое снижение градиента давления на уровне аортального клапана после процедуры, которое сохраняется и через год наблюдения (табл. 2). В ходе наблюдения зарегистрирована и положительная динамика сократительной функции левого желудочка.

Помимо удовлетворительной работы протеза в течение года наблюдения после ТИАК у обследованных пациентов отмечена положительная динамика уровня качества жизни и социальной адаптации (табл. 3). Исходя из полученных данных, до хирургического лечения исследуемая группа пациентов с аортальным пороком сердца характеризовалась крайне низким уровнем качества жизни по шкале *физический компонент здоровья* и значительно сниженным — по шкале *психосоциальный компонент здоровья* опросника SF-36. Это сопровождалось пороговым уровнем социальной адаптации (менее 300, но более 150 баллов по шкале Холмса-Рейя). Через год после ТИАК у 78% выживших пациентов (29 случаев) отмечена положительная динамика по физическому компоненту качества жизни, у 68% пациентов (25 случаев) — по психосоциальному компоненту.

Негативное влияние на динамику качества жизни показало наличие сопутствующей патологии. Так,

Таблица 2

Динамика показателей эхокардиографии после ТИАК у пациентов промежуточного хирургического риска.
Данные представлены в виде Ме (Q₁;Q₃) или n (%)

Параметр	До хирургического лечения (n=42)	Через год после ТИАК (n=37)	p
Эффективная площадь отверстия аортального клапана, см ²	0,8 (0,7;0,9)	-	-
Пиковый градиент давления на уровне аортального клапана, мм рт.ст.	90 (76;113)	18 (11;24)	0,001
Средний градиент давления на уровне аортального клапана, мм рт.ст.	49 (43;63)	9 (5;13)	<0,001
Аортальная регургитация, n (%)			0,003
0 ст	0 (0%)	16 (43%)	
1 ст	23 (55%)	21 (57%)	
2 ст	19 (45%)	0 (0%)	
Митральная регургитация, n (%)			0,024
0 ст	8 (19%)	16 (43%)	
1 ст	20 (48%)	20 (54%)	
2 ст	14 (33%)	1 (3%)	
Фракция выброса левого желудочка, %	55 (38;65)	62 (58;73)	0,032

Таблица 3

Динамика уровня качества жизни и социальной адаптации после ТИАК
у пациентов промежуточного хирургического риска. Данные представлены в виде Ме (Q₁;Q₃) или n (%)

Параметр	До хирургического лечения (n=42)	Через год после ТИАК (n=37)	p
Физический компонент качества жизни (опросник SF-36), баллы	25 (22;29)	42 (28;46)	0,031
Психоэмоциональный компонент качества жизни (опросник SF-36), баллы	42 (33;50)	53 (48;57)	0,025
Уровень социальной адаптации (шкала Холмса-Рейя), баллы	250 (198;300)	200 (180;220)	0,027
Работающие, n (%)	10 (24%)	10 (27%)	0,835
из них женщин, n (%)	1 (2%)	1 (3%)	

Сокращения: SF-36 — short form 36, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

наличие хронических заболеваний легких повышало риск отсутствия улучшения качества жизни по физическому компоненту после хирургического лечения (ОШ 0,16 (0,04-0,57), $p=0,002$), а наличие сахарного диабета — по психоэмоциональному компоненту (ОШ 0,86 (0,74-0,98), $p=0,014$). Несмотря на то, что сохранившаяся у части пациентов регургитация на уровне аортального клапана не превышала первой степени, сохранившаяся после ТИАК аортальная регургитация также повышала риск отсутствия положительной динамики по физическому компоненту качества жизни после хирургического лечения аортального порока (ОШ 0,79 (0,59-0,99), $p=0,031$). При этом, другие параметры гемодинамики, сократительной функции миокарда не показали значимой ассоциации с динамикой качества жизни после ТИАК.

Следует также отметить, что среди обследованной группы 24% пациентов до хирургического вмешательства являлись работающими и через год после ТИАК все из них продолжили заниматься прежней профессиональной деятельностью.

Таким образом, гемодинамическая эффективность процедуры ТИАК у пациентов с аортальным стенозом, которые характеризуются промежуточным риском хирургического вмешательства, сопровожда-

ется значимым улучшением качества жизни и уровня социальной адаптации через год после эндоваскулярной коррекции порока.

Обсуждение

Результаты крупных международных исследований убедительно продемонстрировали преимущества ТИАК у пациентов с аортальными пороками сердца с крайне высоким хирургическим риском, что позволило включить данный метод в рекомендации мировых профессиональных сообществ по лечению клапанных пороков сердца [4, 5]. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования с целью определения и расширения показаний к применению ТИАК у пациентов с промежуточным и даже низким хирургическим риском.

По данным ряда авторов пациенты промежуточного хирургического риска, перенесшие ТИАК, имели сопоставимые показатели 30-дневной и годичной смертности с хирургическим протезированием аортального клапана в условиях искусственного кровообращения [11].

В проведенном исследовании госпитальная и однолетняя выживаемость составили 97,6% и 88%, соответственно. Наиболее частым осложнением госпи-

тального периода явилось нарушение ритма по типу атриовентрикулярной блокады, что связано с имплантацией протеза в нижней части выводного отдела левого желудочка по отношению к межжелудочковой перегородке и радиальным усилием в месте имплантации [5, 12]. В результате, в 7 из 15 случаев нарушения ритма после ТИАК потребовалась установка постоянного электрокардиостимулятора.

Серьезным осложнением ТИАК является острое нарушение мозгового кровообращения, что связывают с атеротромбозом, эмболизацией брахиоцефальных артерий во время имплантации протеза [12]. Однако в нашем исследовании на госпитальном этапе нарушений мозгового кровообращения зарегистрировано не было, в отдаленном периоде наблюдения зафиксирован один не фатальный случай через 11 месяцев после процедуры. Кроме того, в отдаленные сроки после ТИАК в данной группе зарегистрировано 2 случая острого инфаркта миокарда. Функция протеза была удовлетворительной у всех пациентов, что подтверждено эхокардиографическими данными.

Как известно, психосоциальные и социально-экономические факторы имеют выраженную взаимосвязь с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14]. Так, стрессовые факторы, высокий уровень тревоги и депрессии значительно повышают риск возникновения кардиоваскулярных катастроф [15]. В результате проведенного исследования нами показано значимое улучшение уровня качества жизни пациентов через год после процедуры ТИАК, не только по физическому, но и по психоэмоциональному компонентам здоровья, что соотносится с данными литературы [8]. Также у исследуемой группы пациентов значимо повышался уровень социальной адаптации.

Наличие в исследуемой группе пациентов, у которых через год после вмешательства уровень качества жизни не изменился или снизился (22% пациентов не отметили улучшения качества жизни по физическому компоненту здоровья, 32% — по психоэмоциональному компоненту), послужило основа-

нием для выявления оценки факторов риска отсутствия положительной динамики качества жизни после ТИАК. Результаты анализа, ожидаемо, показали значимое негативное влияние исходной коморбидной патологии на качество жизни после ТИАК, а также послеоперационной регургитации на уровне аортального клапана.

Следует отметить экономическую сторону применения ТИАК. Несмотря на высокую стоимость процедуры, увеличение продолжительности жизни населения и высокая распространенность аортальных пороков сердца среди лиц трудоспособного возраста повышает потребность в малоинвазивных методах хирургического лечения [4]. Госпитальный период в нашем исследовании составил в среднем 9 (7;11) суток и все пациенты, которые до операции занимались профессиональной деятельностью, через год после ТИАК сохранили прежние условия труда.

Ограничением данного исследования является сравнительно малое число наблюдений в связи с недавним внедрением технологии ТИАК в России и ее высокой стоимостью.

В результате проведенного исследования показано, что в отдаленном периоде наблюдения после эндоваскулярной коррекции аортального порока у исследуемых пациентов промежуточного хирургического риска процедура ТИАК показала хороший гемодинамический эффект. Показано отсутствие протез-связанных осложнений и повторных хирургических вмешательств. Кроме того, через год после ТИАК отмечена положительная динамика качества жизни и уровня социальной адаптации, что сопровождалось сохранением трудоспособности работающих пациентов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (17-75-30009).

Конфликт интересов. Источник финансирования не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе материала, а также в принятии решения о публикации результатов исследования.

Литература/References

1. Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, et al. Predictors of Poor Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) Trial. *Circulation*. 2014;129(25):2682-90. doi:10.1161/circulationaha.113.007477.
2. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2016;37(47):3503-12. doi:10.1093/eurheartj/ehw225.
3. Ovcharov MA, Bogachev-Prokophiev AV, Pivkin AN, et al. Commentary to the update 2017 AHA/ACC and ESC/EACTS Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(4):19-22. (In Russ.) Овчаров М.А., Богачев-Прокофьев А.В., Пивкин А.Н. и др. Комментарий к обновлению рекомендаций АНА/АСС и ЕСС/ЕАСТS по ведению пациентов с клапанными пороками сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(4):19-22. doi:10.21688/1681-3472-2017-4-19-22.
4. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;52(4):616-64. doi:10.1093/ejcts/ezx324.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.
6. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
7. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet*. 2016;387(10034):2218-25. doi:10.1016/s0140-6736(16)30073-3.
8. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Investigators. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124:1964-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040022.
9. Osnabrügge RL, Arnold SV, Reynolds MR, et al. CoreValve U.S. Trial Investigators. Health status after transcatheter aortic valve replacement in patients at extreme surgical risk: results from the CoreValve U.S. trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:315-23. doi:10.1016/j.jcin.2014.08.016.

10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;42(4):S1-S44. doi:10.1093/ejcts/ezs455.
11. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, et al. A 3-Center Comparison of 1-Year Mortality Outcomes Between Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement on the Basis of Propensity Score Matching Among Intermediate-Risk Surgical Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(5):443-51. doi:10.1016/j.jcin.2013.01.136.
12. Binder RK, Stortecky S, Heg D, et al. Procedural Results and Clinical Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Switzerland. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(10):e002653. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002653.
13. Stringhini S. Association of Socioeconomic Position With Health Behaviors and Mortality. *JAMA*. 2010;303(12):1159. doi:10.1001/jama.2010.297.
14. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
15. Roest AM, Martens EJ, Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:38-46. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.034.

Первый опыт имплантации транскатетерного протеза аортального клапана “МедЛаб-КТ”

Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Зубарев Д. Д., Караськов А. М.

Цель. В настоящее время транскатетерное протезирование аортального клапана у пациентов высокого и крайне высокого риска стало рутинной методикой во многих кардиохирургических клиниках. До недавнего времени отсутствовали отечественные транскатетерные протезы. В настоящей статье проанализированы непосредственные результаты применения первого отечественного транскатетерного протеза аортального клапана “МедЛаб-КТ”.

Материал и методы. В период с июня 2018г по октябрь 2018г было выполнено 7 операций транскатетерного протезирования аортального клапана с использованием протеза “МедЛаб-КТ”. Во всех случаях имплантация осуществлена трансапикальным доступом.

Результаты. Отмечена одна госпитальная летальность. Во всех случаях паратезная регургитация отсутствовала либо была незначительной. Не зафиксировано случаев дислокации протеза. Не было осложнений, связанных с доступом. В одном случае имплантация осложнилась инфарктом миокарда.

Заключение. Первый опыт имплантации показал эффективность и безопасность применения протеза “МедЛаб-КТ” для транскатетерного протезирования аортального клапана. Необходим анализ отдаленных результатов.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):50–56

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-50-56>

Ключевые слова: аортальный клапан, аортальный стеноз, транскатетерное протезирование аортального клапана, трансапикальный доступ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Богачев-Прокофьев А. В. — д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий, ORCID: 0000-0003-4625-4631, Шарифулин Р. М.* — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0002-8832-2447, Зубарев Д. Д. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7961-3149, Караськов А. М. — д.м.н., профессор, акад. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-8900-8524.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ravl-sharifulin@rambler.ru

ЛЖ — левый желудочек, ПТФЭ — политетрафторэтилен, TAVI — transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана).

Рукопись получена 11.10.2018

Рецензия получена 26.10.2018

Принята к публикации 02.11.2018

The first experience of implantation of the transcatheter aortic valve prosthesis “MedLab-KT”

Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Zubarev D. D., Karaskov A. M.

Aim. Transcatheter aortic valve replacement in patients with high and extremely high risk has become a routine procedure in many cardiac surgery clinics. Until recently, there were no transcatheter prostheses produced within Russia. This article analyzes the results of applying the first domestic transcatheter aortic valve prosthesis MedLab-KT.

Material and methods. In the period from June 2018 to October 2018, 7 operations of transcatheter aortic valve replacement were made using the MedLab-KT prosthesis. In all cases, implantation was performed by transapical access.

Results. We noted one death. In all cases, paraprothetic regurgitation was not registered or was not significant. There are no cases of dislocation of the prosthesis. There were no complications associated with access. In one case, implantation was complicated by myocardial infarction.

Conclusion. The first experience of implantation demonstrated the efficacy and safety of using the MedLab-LT prosthesis for transcatheter aortic valve replacement. The analysis of long-term results is required.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):50–56

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-50-56>

Key words: aortic valve, aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement, transapical access.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (16-15-10315).

E. N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk, Russia.

Bogachev-Prokofiev A. V. ORCID: 0000-0003-4625-4631, Sharifulin R. M. ORCID: 0000-0002-8832-2447, Zubarev D. D. ORCID: 0000-0001-7961-3149, Karaskov A. M. ORCID: 0000-0001-8900-8524.

Received: 11.10.2018 **Revision Received:** 26.10.2018 **Accepted:** 02.11.2018

В развитых странах стеноз аортального клапана является наиболее часто встречаемым пороком сердца среди пожилых пациентов [1]. В данной возрастной группе велика доля пациентов с высоким и крайне высоким операционным риском, обусловленным тяжестью порока сердца либо сопутствующими заболеваниями, в связи с чем им невозможно

выполнить стандартное протезирование аортального клапана с использованием искусственного кровообращения. В 2002г Cribier A, et al. сообщили о первой транскатетерной имплантации аортального протеза (TAVI — transcatheter aortic valve implantation) пациенту с аортальным стенозом [2]. С тех пор выполнено более 300 тыс. операций [3]. В настоящее время

TAVI является методом лечения не только пациентов, имеющих высокий операционный риск, но и со средним риском [4]. В развитых странах на TAVI приходится значительная доля вмешательств в структуре протезирования аортального клапана. Например, в Германии в 2016г выполнено 26700 изолированных протезирований аортального клапана, из которых 64% были TAVI [3]. В этом же году в России было проведено 495 транскатетерных вмешательств, что составило 8,2% от всех протезирований аортального клапана [5]. Значительное отставание методики в нашей стране объясняется, главным образом, отсутствием до недавнего времени отечественного транскатетерного протеза для TAVI. В 2013г научно-производственное предприятие “МедИнж” (г. Пенза, Россия) начало разработку такого протеза. В 2016г проведена первая имплантация разработанного клапана, получившего название “МедЛаб-КТ”.

В данной статье проведен анализ первого опыта имплантации протеза “МедЛаб-КТ” в нашем центре.

Материал и методы

В период с июня 2018г по октябрь 2018г в нашем центре выполнено 7 операций TAVI с использованием протеза “МедЛаб-КТ” трансапикальным доступом. Проанализированы непосредственные результаты имплантаций. Дооперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Показания к коррекции порока аортального клапана определялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. Во всех случаях трансфеморальный доступ был невозможен в связи с атеросклеротическим поражением подвздошно-бедренного сегмента (3 пациента) либо выраженной ангуляцией восходящего отдела аорты (угол между плоскостью фиброзного кольца аортального клапана и продольной осью восходящей аорты $>60^\circ$, 4 пациента). При оценке операционного риска все пациенты были отнесены к группе высокого хирургического риска.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Протез. Протез “МедЛаб-КТ” состоит из трех частей: каркаса, запирающего элемента (клапана) и системы доставки. Каркас протеза изготовлен из нержавеющей стали, имеет цилиндрическую форму. Запирающий элемент представлен 3 створками, смонтированными внутри каркаса. Существует два варианта конструкции протеза: биологический (створки изготовлены из бычьего перикарда) и механический (створки из политетрафторэтилена (ПТФЭ)). Всем пациентам, оперированным в нашем Центре, были имплантированы протезы со створками из ПТФЭ. Учитывая то, что запирающий

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол, n (%)	
Мужской	3 (42,9)
Женский	4 (57,1)
Возраст, лет*	73 (66; 78)
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт.ст.*	61 (60; 69)
Эффективная площадь отверстия аортального клапана, см ² *	0,61 (0,50; 0,73)
Предшествующие операции, n (%)	
ЧТКА	5 (71,4)
Функциональный класс СН (по NYHA), n (%)	
III	4 (57,1)
IV	3 (42,9)
Фракция выброса левого желудочка, n (%)*	59 (58; 61)
Риск операции (EuroScore II)*	16,3 (12,7; 19,0)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Гипертоническая болезнь	6 (85,7)
Ишемическая болезнь сердца	5 (71,4)
Фибрилляция предсердий	2 (28,6)
ХИНК	3 (42,9)
ОНМК в анамнезе	1 (14,3)
ХПН	2 (28,6)
Сахарный диабет	3 (42,9)
ХОБЛ	2 (28,6)

Примечание: * — данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

элемент изготовлен из синтетического материала, не требующего консервации, протез закрепляется на системе доставки (баллоне) в заводских условиях. Имплантация осуществляется путем расширения каркаса баллоном. Протез доступен в трех размерах: 23, 25 и 27 мм. В комплекте с протезом и системой доставки также входит порт и баллон для преддилатации.

Хирургические технологии. Все операции проводились в гибридной операционной с использованием комбинированной общей анестезии. Выполнялась передне-боковая миниторакотомия слева по 5-6 межреберью в проекции верхушки левого желудочка (ЛЖ). С целью выбора оптимального места для доступа к верхушке интраоперационно выполняли трансторакальную эхокардиографию. Вскрывали полость перикарда и на область верхушки ЛЖ накладывали двойной кисетный шов нитью полипропилен 0-2/0 с использованием фетровых прокладок. К эпикарду ЛЖ подшивали электроды для временной кардиостимуляции, либо через правую внутреннюю яремную вену устанавливали эндокардиальный электрод в область верхушки правого желудочка. Трансрадиальным доступом справа в некоронарный синус проводился катетер

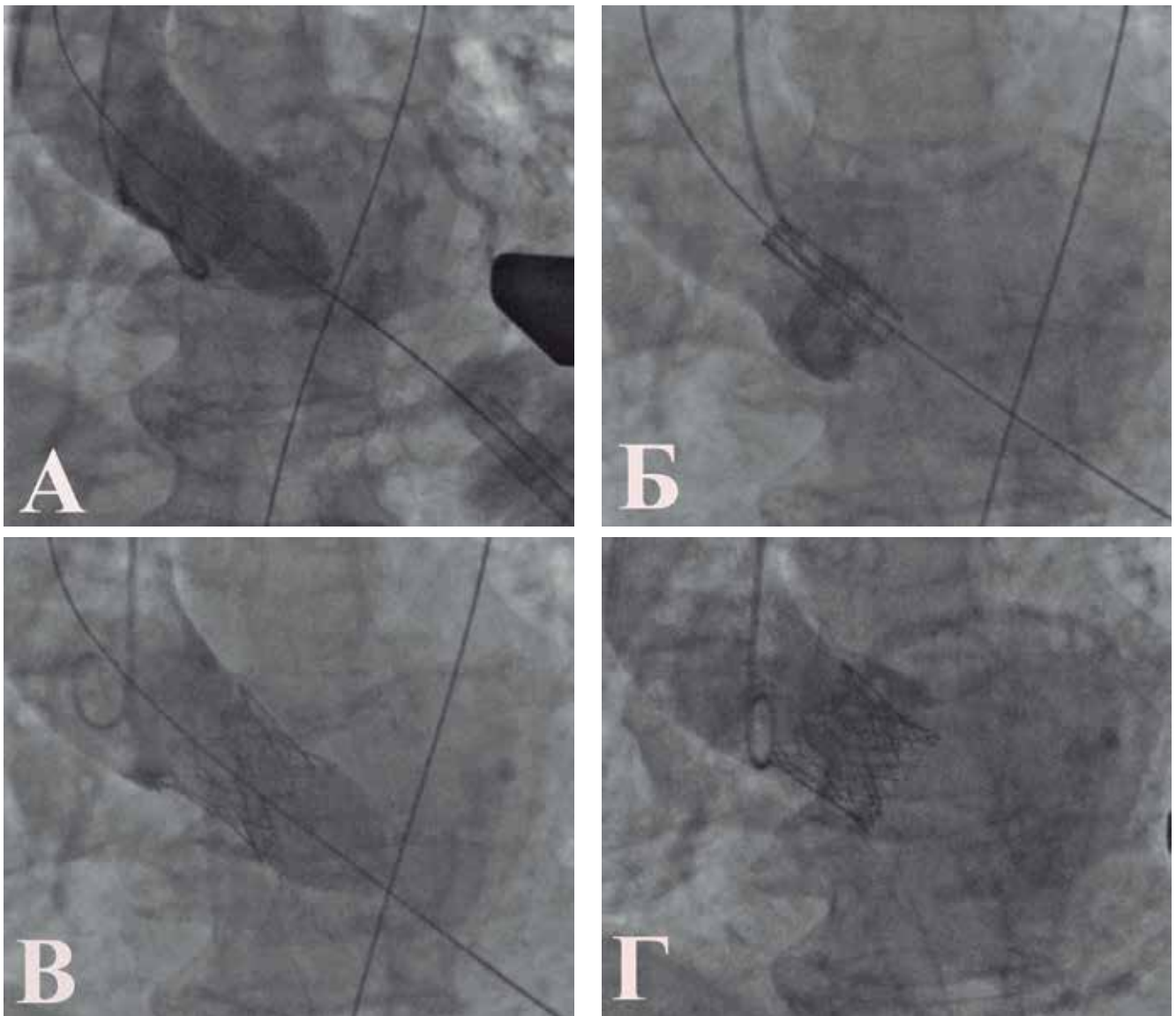


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Этапы операции: **А** — преддилатация аортального клапана баллонным катетером; **Б** — позиционирование протеза “МедЛаб-КТ”; **В** — имплантация протеза; **Г** — контрольная аортография, отсутствие аортальной регургитации, контрастирование коронарных артерий.

Pigtail. Далее выполняли пункцию верхушки ЛЖ в центре ранее наложенного кисетного шва, по методике Сельдингера устанавливался интродьюсер 10 Fr (Terumo, Бельгия). Гидрофильным проводником ZIPwire 0,035×180 см (Boston Scientific, США) “проходили” через отверстие аортального клапана в восходящий отдел аорты. Следующим этапом проводился катетер Pigtail Optitorque 6 Fr (Terumo, Бельгия), по которому в нисходящий отдел аорты заводили супер-жесткий проводник Amplatz Superstiff 0,035 in×260 см (Boston Scientific, США). Вместо интродьюсера в полость ЛЖ устанавливали порт. Затем выполняли преддилатацию аортального клапана с помощью баллона соответствующего диаметра (для протеза 23 мм применяли баллон 21 мм, 25-23 мм, 27-25 мм) при навязывании ритма 180 уд./мин (рис. 1А). Следующим этапом устройство

доставки с монтированным на нем протезом проводили к аортальному клапану (рис. 1Б), позиционировали и осуществляли имплантацию (рис. 1В), раздувая баллон вручную, используя шприц-манометр, либо с помощью пневматического шприца, нажимая пневмопедаль. Выполнялась контрольная аортография (рис. 1Г) и чреспищеводная эхокардиография для оценки транспротезной и парапротезной регургитации, градиентов. В одном случае, в связи с наличием умеренной парапротезной регургитации, выполнена постдилатация протеза (табл. 2). Удаляли порт, завязывали кисетные швы. Закрытие операционной раны проводилось по стандартной методике.

В послеоперационном периоде пациентам назначался варфарин под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0) на 6 мес. с последующим решением вопроса о переходе на дезагрегантную терапию.

Таблица 2

Данные операционного периода

Показатель	Значение
Продолжительность флюорографии, мин*	19,0 (17,0; 19,0)
Количество контраста, мл*	200,0 (155,0; 260,0)
Конверсия доступа, п (%)	0
Размер протеза, п (%)	
25 мм	3 (42,9)
27 мм	4 (57,1)
Постдилатация, п (%)	1 (14,3)
Сопутствующие вмешательства, п (%)	
ЧТКА	1 (14,3)
Маммарокоронарное шунтирование	1 (14,3)

Примечание: * — данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

Сокращение: ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Оценка результатов. Проведен анализ критериев, рекомендованных Valve Academic Research Consortium — 2 для оценки ранних результатов TAVI [6]. Под успешностью процедуры понимали: отсутствие летальности в течение ≤ 72 часов после имплантации, средний транспротезный градиент менее 20 мм рт.ст., отсутствие умеренной и более выраженной регургитации, имплантацию в правильную анатомическую позицию, использование одного протеза. Комбинированный показатель ранней безопасности включал: летальность от всех причин, нарушения мозгового кровообращения, острую почечную недостаточность, обструкцию коронарных артерий, клапан-обусловленные осложнения, потребовавшие повторного вмешательства, большие кровотечения, большие сосудистые осложнения (диссекции, разрывы аорты и фиброзного кольца, перфорации левого желудочка и др.), возникшие в течение первых 30 суток после операции.

Статистический анализ данных. Для статистической обработки данных использовалась программа “Stata 13.0” (StataCorp, College Station, США). Результаты для качественных признаков представлены в виде абсолютных и относительных частот, для количественных — в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение показателей при повторных измерениях проведено с помощью парного теста Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Имплантация протеза была успешной в 6 случаях (85,7%). Зафиксирована одна смерть в следствие инфаркта миокарда. У данного пациента после имплантации протеза на фоне навязывания ритма 180 в мин отмечены желудочковые нарушения ритма (фибрилляция желудочков), в дальнейшем — признаки сердечной недостаточности. При выполнении селективной коронарографии выявлено просветление в проекции устья ствола левой

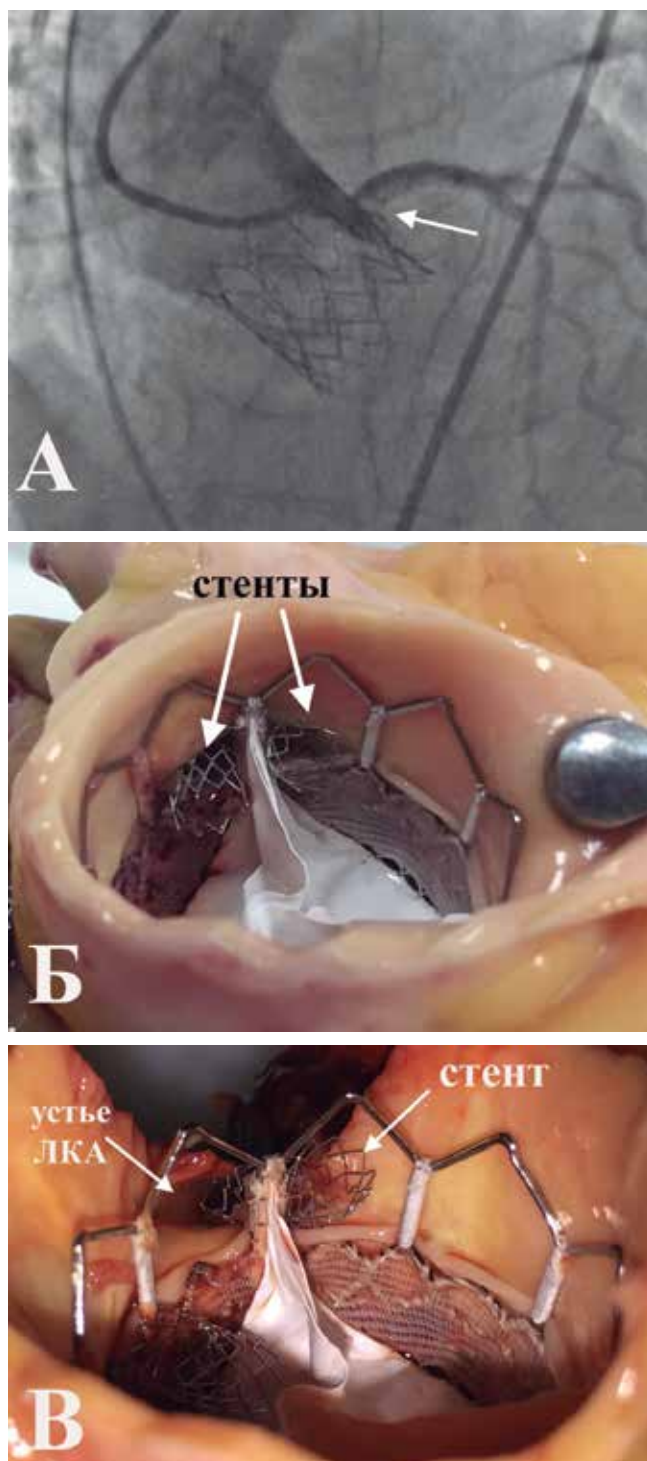


Рис. 2 (А, Б, В). Случай, осложнившийся инфарктом миокарда (пояснение в тексте): **А** — селективная коронарография, наличие просветления в устье ствола левой коронарной артерии; **Б** — аутопсия, в устье ствола левой коронарной артерии два стента; **В** — аутопсия, стойка протеза проецируется на устье ЛКА, один из стентов эксплантирован, второй стент расположен поперечно в просвете ствола ЛКА.

Сокращение: ЛКА — левая коронарная артерия.

коронарной артерии (рис. 2А). Данная ситуация была расценена как перекрытие устья артерии кальцинированными створками нативного аортального клапана. Была выполнена ангиопластика

Таблица 3

Результаты

Показатель	Значение
Длительность инотропной поддержки, часы*	2,5 (1,0; 6,0)
Длительность ИВЛ, часы*	4,5 (3,0; 11,0)
Длительность нахождения в палате реанимации, сут.*	1,0 (1,0; 1,5)
Длительность нахождения в стационаре после операции, сут.*	11 (9,5; 14,0)
Успех процедуры, n (%)	6 (85,7)
Летальность (в течение 72 часов после операции)	1 (14,3)
Средний транспротезный градиент ≥ 20 мм рт.ст.	0
Парапротезная/транспротезная регургитация ≥ 2 степени	0
Имплантация 2-ого протеза	0
Ранняя безопасность (30 сут.), n (%)	5 (71,4)
Летальность от всех причин	1 (14,3)
Жизнеугрожающие кровотечения	1 (14,3)
Обструкция коронарных артерий	1 (14,3)
ОНМК	0
Острая почечная недостаточность 2 или 3 ст [†]	0
Дисфункция протеза, потребовавшая повторных процедур	0
Большие сосудистые осложнения	0
Полная атриовентрикулярная блокада, n (%)	0
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (14,3)
Фибрилляция предсердий (впервые возникшая), n (%)	2 (28,6)

Примечание: * — данные представлены как Me (25-й; 75-й процентиля), [†] — по классификации AKIN (Acute Kidney Injury Network).

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ствола левой коронарной артерии с имплантацией двух стентов. Несмотря на проведенное интервенционное вмешательство, сохранялись явления выраженной сердечной недостаточности. По данным эхокардиографии, признаков дисфункции протеза выявлено не было, однако наблюдался гипокинез передне-перегородочных сегментов. Учитывая прогрессирующую сердечную недостаточность, подключено искусственное кровообращение путем канюляции бедренных сосудов. Выполнено расширение торакотомного доступа, маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии. Однако в дальнейшем сохранялись явления выраженной сердечной недостаточности, приведшие к летальному исходу. При проведении патоморфологического исследования обнаружено, что одна из стоек протеза была расположена напротив устья левой коронарной артерии, не нарушая его проходимость, однако стенты, установленные с двух сторон от стойки протеза, вызывали сужение просвета ствола левой коронарной артерии, что, вероятно, послужило решающим фактором в танатогенезе (рис. 2 Б, В). Пусковым механизмом данной клинической ситуации, по нашему мнению, был длительный период отсутствия сердечного выброса на фоне сверхчастой

стимуляции (около 10 сек), который послужил триггером для возникновения желудочковых нарушений ритма.

В одном случае отмечено послеоперационное кровотечение из тканей грудной стенки в области торакотомного доступа, потребовавшее проведения реторакотомии. Осложнений, обусловленных пункцией верхушки ЛЖ, не было.

30-дневная летальность составила 14,3% (1 пациент). На момент выписки у всех пациентов транспротезная и парапротезная регургитация не превышала 1 степень. Средний транспротезный градиент (7,3 (5,3; 11,5) мм рт.ст.) был значительно меньше ($p=0,018$), а эффективная площадь отверстия аортального клапана (1,85 (1,6; 2,0) см²) — значительно больше ($p=0,043$) дооперационных значений. Не зафиксировано случаев несоответствия пациент-протез, полных атриовентрикулярных блокад, тромбоэмболических осложнений. Особенности течения послеоперационного периода и характер осложнений представлены в таблице 3.

Обсуждение

В настоящее время протез “МедЛаб-КТ” является единственным отечественным транскатетерным протезом, используемым в клинической практике. Следует отметить, что в нашем Центре также разрабатываются устройства для транскатетерного протезирования аортального [7] и митрального клапанов [8], которые в настоящее время проходят этап доклинических испытаний. Впервые в протезе “МедЛаб-КТ” для изготовления створок был использован ПТФЭ материал. Мы обладаем опытом применения ПТФЭ кондуитов для реконструкции выходного отдела правого желудочка [9]. Данный материал, благодаря особенностям своей микроструктуры, продемонстрировал устойчивость к кальцификации. Данное свойство ПТФЭ материала позволяет надеяться на более продолжительный срок службы протеза и делает его привлекательным для имплантации пациентам более молодой возрастной группы. Однако максимальный срок послеоперационного наблюдения для “МедЛаб-КТ” составляет 2 года [10], поэтому о безопасности его применения у молодых пациентов можно будет судить только после оценки отдаленных результатов. Другим преимуществом использования ПТФЭ материала является возможность монтирования протеза на системе доставки в заводских условиях, что сокращает время на предоперационную подготовку, а также уменьшает риск дислокации протеза во время его позиционирования и имплантации. В конструкции протеза и системы доставки предусмотрен режим автоматического раздувания баллона с помощью пневмошприца, что позволяет уменьшить время, необходимое на имплантацию протеза. Учитывая описанный выше летальный случай, в котором дли-

тельный период отсутствия сердечного выброса привел к возникновению жизнеугрожающих желудочковых аритмий, считаем принципиальным сокращение времени раздувания баллона, особенно, у пожилых пациентов с компрометированной функцией ЛЖ.

В настоящее время наибольшим опытом применения “МедЛаб-КТ” обладает ФЦССХ г. Пенза, на базе которого проходили разработка и испытание протеза. В период с 2016 по 2018гг было выполнено 54 операции [10]. Госпитальная летальность составила 9,3%, с накоплением опыта она снизилась до 2,9%. Описано 2 случая дислокации протеза (3,7%), возникших на начальных этапах испытаний, усовершенствование устройства доставки позволило решить данную проблему. Протез продемонстрировал хорошие гемодинамические характеристики, только в одном случае зафиксирована умеренная парапротезная регургитация.

Результаты нашего исследования также показали, что применение протеза “МедЛаб-КТ” и системы доставки для TAVI является эффективным и безопасным. Мы не наблюдали дислокаций протеза во время имплантации, парапротезная регургитация во всех случаях не превышала 1 степень.

В настоящее время для протеза “МедЛаб-КТ” применяется только трансапикальный способ имплантации. Данный доступ является вторым по популярности после трансфemorального [3], его доля в общей структуре TAVI варьирует в разных регистрах, что, вероятно, связано с предпочтениями хирургов [11]. В последние годы отмечается тенденция к снижению частоты использования трансапикального подхода, обусловленная уменьшением профиля систем доставки современных протезов и, как следствие, увеличением возможности их имплантации через бедренные сосуды [11]. Трансапикальный доступ обеспечивает наиболее короткий и прямой путь к аортальному клапану, что делает процедуру доставки и позиционирования протеза более простой и контролируемой. С другой стороны, доступ через верхушку является более травматичным. Было продемонстрировано, что пункция верхушки негативно влияет на сократительную функцию левого желудочка [12, 13], а также увеличивает частоту геморрагических осложнений в сравнении с другими методиками [11, 13]. Кроме того, в ряде исследований отдаленная выживаемость после трансапикального доступа была ниже таковой после трансфemorального [13, 14]. Однако однозначно сказать, с чем это связано (с повреждением миокарда в области верхушки либо с более тяжелым исходным состоянием

пациентов, идущих на трансапикальное TAVI), сложно. Следует отметить, что результаты существующих мета-анализов, посвященных сравнению трансапикального и трансфemorального доступов, противоречивы, что объясняется отсутствием рандомизированных исследований, а также несопоставимостью сравниваемых групп [14, 15]. По данным мета-анализа Ando T, et al., в который были включены только исследования, использовавшие методику propensity score matching, не было получено статистически значимых различий между обеими методиками по ранней и среднеотдаленной выживаемости [11]. Кроме того, было отмечено, что в более поздних исследованиях результаты применения трансапикального и трансфemorального доступов сопоставимы, что связано с совершенствованием протезов и накоплением опыта [11].

Мы не наблюдали осложнений, связанных с доступом, но у ряда пожилых пациентов с выраженной дистрофией миокарда понадобилось применение дополнительных гемостатических швов в области пункции верхушки. По нашему мнению, с точки зрения контролируемости гемостаза трансаортальный доступ имеет преимущества над трансапикальным. Не вызывает сомнения, что трансфemorальный подход является методом выбора. Однако мы считаем, что трансапикальный доступ незаменим в некоторых клинических ситуациях, когда бедренный и трансаортальный невозможны: при выраженном кальцинозе восходящей аорты и наличии функционирующих венозных шунтов. Кроме того, трансапикальный доступ в настоящее время является основным при транскатетерном протезировании митрального клапана, поэтому опыт, полученный в ходе имплантации протеза “МедЛаб-КТ”, в дальнейшем будет использован нами при разработке и испытаниях транскатетерного протеза митрального клапана.

Заключение

Первый опыт имплантации продемонстрировал эффективность и безопасность применения протеза “МедЛаб-КТ” для транскатетерного протезирования аортального клапана. Необходим анализ отдаленных результатов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106(24):3006-8.
3. Kim WK, Hamm CW. Transcatheter aortic valve implantation in Germany. Clin Res Cardiol. 2018;107:81-7. doi:10.1007/s00392-018-1297-0.
4. Perrin N, Frei A, Noble S. Transcatheter aortic valve implantation: Update in 2018. Eur J Intern Med. 2018 Sep;55:12-9. doi:10.1016/j.ejim.2018.07.002.
5. Bockeria LA, Gudkova RG, Milievskaya EB, et al. Cardiovascular surgery — 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. М.: А. Н. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2017. p. 228. (In Russ.) Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., Милюевская Е.Б., и др. Сердечно-сосудистая хирургия — 2016. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2017. с. 228.
6. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:6-23. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.002.
7. Kretov EI, Kozyr KV, Tarkova AR, et al. Transcatheter implantation of a new prototype of self-expanding aortic valve prosthesis: first experience. Circulation Pathology and Cardiac Surgery 2016; 4:83-7. (In Russ.) Кретов Е.И., Козырь К.В., Таркова А.Р., и др. Первый опыт транскатетерной имплантации прототипа нового самораскрывающегося протеза аортального клапана в эксперименте. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;4:83-7. doi:10.21688/1681-3472-2016-4-83-87.
8. Bogachev-Prokophiev AV, Zhuravleva IYu, Sharifulin RM, et al. In vivo implantation of a new transcatheter prosthesis in mitral valve position. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2018;1:22-8. (In Russ.) Богачев-Прокофьев А.В., Журавлева И.Ю., Шарифулин Р.М., и др. Имплантация *in vitro* первого отечественного транскатетерного протеза в нативный митральный клапан. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;1:22-8. doi:10.21688-1681-3472-2018-1-22-28.
9. Sharifulin R, Bogachev-Prokophiev A, Demin I, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction using a polytetrafluoroethylene conduit in Ross patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;54:427-33. doi:10.1093/ejcts/ezy128.
10. Bazylev V.V., Voevodin A.B., Zakharova A.S., et al. Early clinical and hemodynamic results of transcatheter aortic valve implantation using the "MedLab-KT" prosthesis. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2018;3:17-24. (In Russ.) Базылев В.В., Воеводин А.Б., Захарова А.С., и др. Непосредственные клинические и гемодинамические результаты транскатетерной имплантации протеза аортального клапана "МедЛаб-КТ". Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;3:17-24. doi:10.21688/1681-3472-2018-3-17-24.
11. Ando T, Takagi H, Grines CL. Transfemoral, transapical and transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement: a meta-analysis of direct and adjusted indirect comparisons of early and mid-term deaths. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;25:484-92. doi:10.1093/icvts/ivx150.
12. Biere L, Pinaud F, Delépine S, et al. CMR assessment after a transapical-transcatheter aortic valve implantation. Eur J Radiol. 2014;83:303-8. doi:10.1016/j.ejrad.2013.11.007.
13. Bleiziffer S, Piazza N, Mazzitelli D, et al. Apical-access-related complications associated with trans-catheter aortic valve implantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40:469-74. doi:10.1016/j.ejcts.2010.11.076.
14. Conrotto F, D'Ascenzo F, Francesca G, et al. Impact of access on TAVI procedural and midterm follow-up: a meta-analysis of 13 studies and 10,468 patients. J Interv Cardiol. 2014;27:500-8. doi:10.1111/joic.12141.
15. Liu Z, He R, Wu C, et al. Transfemoral versus transapical aortic implantation for aortic stenosis based on no significant difference in logistic EuroSCORE: a meta-analysis. Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64:374-81. doi:10.1055/s-0035-1555606.

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

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

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

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



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

www.onedayhelp.ru

24 НОВАЯ ФОРМА ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ



**Базовый антиишемический препарат.
Теперь 1 капсула в день**

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

* Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.

АО «Сервье» 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01. www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов.



Связь приверженности к терапии подвергшихся коронарному шунтированию пациентов с их оценкой стиля коммуникативного взаимодействия лечащего врача

Помешкина С.А.¹, Солодухин А.В.^{1,2}, Беззубова А.А.¹, Яницкий М.С.², Барбараш О.Л.¹

Цель. Изучение коммуникативных характеристик лечащего врача, оцененных пациентом, и анализ их связи с приверженностью к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся коронарному шунтированию.

Материал и методы. В исследование вошли 366 пациентов — мужчин в возрасте от 41 до 77 лет (средний возраст 59,9±6,9 лет) со стабильной формой ИБС. Пациентов, включенных в исследование, обследовали за 5-7 дней перед проведением коронарного шунтирования (КШ) и через 6 мес. после него. Оценивались клиническое состояние пациента, наличие кардиоваскулярных факторов риска и принимаемую терапию до КШ и в течение 6 мес. после него. Перед выпиской со стационарного этапа реабилитации для определения модели коммуникативного взаимодействия использовалась коммуникативная карта А.А. Леонтьева, адаптированная для соматических пациентов.

Результаты. Чем выше пациент оценивал коммуникативную компетентность врача по параметрам “доброжелательность”, “поощрение инициативы”, “открытость”, “активность” и “гибкость”, тем выше его приверженность к соблюдению рекомендаций. Пациенты, которые дали низкую оценку лечащему врачу по коммуникативным параметрам “открытость”, “гибкость” и “заинтересованность” в общении, были наименее привержены к рекомендуемой терапии.

Заключение. На приверженность к лечению больных ИБС оказывают влияние такие коммуникативные характеристики лечащего врача, как “доброжелательность”, “поощрение инициативы”, “открытость”, “активность” и “гибкость”, которые подходят под определение демократичного стиля общения врача и пациента.

Ключевые слова: приверженность к лечению, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Помешкина С.А.* — д.м.н., зав. лабораторией реабилитации, ORCID: 0000-0003-3333-216X, Солодухин А.В. — лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-8046-5470, Беззубова А.А. — аспирант, ORCID: 0000-0002-7411-7346, Яницкий М.С. — доктор психологических наук, зав. кафедры социальной психологии и психосоциальных технологий, директор социально-психологического института, ORCID: 0000-0003-3049-8594, Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): swetlana.sap2@mail.ru

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХ — общий холестерин.

Рукопись получена 26.06.2017

Рецензия получена 10.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):58–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-58-64>

The relationship between adherence to therapy and the style of communicative interaction of the attending physician and patients undergoing coronary artery bypass graft

Pomeshkina S.A.¹, Solodukhin A.V.^{1,2}, Bezzubova A.A.¹, Yanitsky M.S.², Barbarash O.L.¹

Aim. To study the communicative characteristics of the attending physician, assessed by the patient, and analyze their connection with adherence to the treatment of patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass graft (CABG).

Material and methods. The study included 366 patients — men aged 41 to 77 years old (mean age 59.9±6.9 years) with a stable form of CAD. The patients included in the study were examined 5-7 days before the CABG and 6 months after it. The clinical condition of the patient, the presence of cardiovascular risk factors and the therapy taken before and within 6 months after were assessed. Before being discharged from the clinic, A.A. Leontiev communication card was used to determine the model of communicative interaction.

Results. The higher the patient assessed the communicative competence of the doctor according to the several parameters (“benevolence”, “encouragement of initiative”, “openness”, “activity” and “flexibility”), the higher his adherence to treatment was. Patients who gave a low rating to the attending physician by the communicative parameters (“openness”, “flexibility” and “interest” in communication), had the lowest adherence to treatment.

Conclusion. The adherence to treatment of CAD patients is influenced by such communicative characteristics of the attending physician as “benevolence”,

“encouragement of initiative”, “openness”, “activity” and “flexibility” qualify as democratic style of communication between a doctor and a patient.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):58–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-58-64>

Key words: adherence to treatment, coronary artery disease, coronary artery bypass graft.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Pomeshkina S.A. ORCID: 0000-0003-3333-216X, Solodukhin A.V. ORCID: 0000-0001-8046-5470, Bezzubova A.A. ORCID: 0000-0002-7411-7346, Yanitsky M.S. ORCID: 0000-0003-3049-8594, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 26.06.2017 **Revision Received:** 10.12.2017 **Accepted:** 24.12.2017

Проблема невыполнения врачебных рекомендаций по-прежнему остается актуальной для врачей и медицинских психологов. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении факторов, положительно влияющих на выполнение врачебных рекомендаций, приверженность пациентов к длительному лечению остается приблизительно на одном и том же уровне за последние десятилетия [1]. По данным литературы, каждый четвертый пациент не придерживается предписанной лечащим врачом терапии [2]. На приверженность пациентов к лечению влияет много разных причин, включая стиль взаимодействия врача и пациента. Одной из характеристик взаимодействия врача и пациента является определенная система межличностного общения. Стиль общения включает в себя коммуникативные возможности врача и характер взаимоотношений между врачом и пациентом. Существует несколько классификацией стилей коммуникативного взаимодействия, однако общепринятой является их деление на авторитарный, демократический и попустительский (либеральный) [3]. При авторитарном общении врач все решения принимает сам, любые возражения или советы пациентов отвергаются, а малейшие нарушения дисциплины порицаются. Либеральный стиль характеризуется полным отсутствием контроля со стороны врача, он не вникает в жизнь и проблемы пациентов, держится в стороне. При демократическом стиле врач многие вопросы решает с учетом мнения пациентов, позволяет им открыто высказываться, прислушивается к их запросам. От выбранного лечащим врачом стиля поведения зависят не только его дальнейшее взаимоотношение с пациентом, но и отношение пациента к своему заболеванию и лечебному процессу. Применение врачом не эффективных стилей и методов взаимодействия с пациентом ведет к снижению приверженности к назначенному лечению.

Целью настоящего исследования явилось изучение коммуникативных характеристик лечащего врача, оцененных пациентом, и анализ их связи с приверженностью к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся коронарному шунтированию.

Материал и методы

Обследованы 366 пациентов — мужчин в возрасте от 41 до 77 лет со стабильной ИБС, планирующих на коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения в НИИ КПССЗ.

Критерии включения: мужской пол (в исследование включались только мужчины, чтобы увеличить статистическую значимость результатов с учетом небольшого количества пациентов в выборке и избежать необходимости деления по признаку пола), планируемое КШ и добровольное информ-

рованное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: отказ больного от участия в исследовании; смерть в интра- и раннем послеоперационном периодах.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом НИИ КПССЗ. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

Все пациенты прошли стационарный (12-13 дней) этап реабилитации. При выписке из стационара пациентам были даны рекомендации на амбулаторный этап по необходимости контроля таких факторов риска, как повышенный вес, артериальная гипертония, курение, повышенный уровень холестерина, о ведении активного образа жизни и регулярного приема препаратов.

Пациентов, включенных в исследование, обследовали за 5-7 дней перед проведением КШ и через 6 мес. после него. Оценивалось клиническое состояние пациента, для анализа результатов лабораторных и инструментальных обследований использовались данные историй болезни и амбулаторных карт пациентов. В исследовании использовался составленный нами опросник для пациентов, который заполнялся самими пациентами и отражал наличие факторов риска развития ИБС, принимаемую терапию до КШ и в течение 6 мес. после него.

Оценка стиля коммуникативного взаимодействия пациента с лечащим врачом осуществлялась клиническим психологом перед выпиской пациента из кардиохирургического отделения после оперативного вмешательства. Для определения модели коммуника-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, направленных на КШ

Показатели	n=366
Возраст, лет, M±SD	59,9±6,9
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	205 (57)
Длительность ИБС, лет	3 (1; 9)
Средний ФК стенокардии, M±SD	2,03±0,36
Средний ФК ХСН (по NYHA)	1,98±0,42
Наличие артериальной гипертонии, n (%)	329 (90)
Сахарный диабет, n (%)	40 (11)
Фракция выброса левого желудочка (%), M±SD	56,9±6,8

Таблица 2

Результаты оценки пациентами коммуникативных характеристик лечащего врача, Ме [Q25; Q75]

Параметры коммуникативного взаимодействия	Авторитарный стиль 1 группа n=90	Либеральный стиль 2 группа n=114	Демократичный стиль 3 группа n=162	p
Доброжелательность, баллы	5 [4; 7]	6 [6; 7]	6 [6; 7]	0,0001
Заинтересованность, баллы	5 [4; 6]	5 [1; 7]	6 [6; 7]	0,01
Поощрение инициативы, баллы	4 [4; 6]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,0001
Открытость, баллы	5 [4; 6]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,0001
Активность, баллы	5 [4; 6]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,0001
Гибкость, баллы	5 [5; 7]	6 [5; 7]	6 [6; 7]	0,0001
Дифференцированность, баллы	5 [4; 6]	5 [1; 7]	6 [6; 7]	0,0001

тивного взаимодействия использовалась коммуникативная карта А.А. Леонтьева (1977), адаптированная для соматических пациентов [3, 4]. Характер взаимоотношения лечащего врача и анкетированного пациента оценивался во время беседы с психологом по семи характеристикам: доброжелательность, заинтересованность (как часто врач интересовался делами и проблемами пациента), поощрение инициативы (насколько врач одобрял самостоятельные высказывания пациентом своих мыслей и желаний), открытость (насколько врач был открыт в общении и не скрывался за “профессиональной маской”), активность, гибкость (умение врача подстраиваться в общении под личность каждого пациента), дифференцированность (способность и желание врача выделять каждого отдельного пациента среди остальных). Каждая характеристика оценивалась пациентом максимум в 7 баллов. Представленные характеристики рассматривались в рамках авторитарного, демократического и либерального стилей общения. Для авторитарного стиля общения характерны слабо выраженные открытость, гибкость и заинтересованность в общении с пациентом. Демократичный стиль характеризовался выраженной доброжелательностью, заинтересованностью, поощрением инициативы, открытостью, активностью, гибкостью, дифференцированностью. Для либерального стиля характерны были высоко выраженные характеристики — открытость, гибкость и поощрение инициативы и слабо выраженные — заинтересованность и активность [4, 5].

Для проведения статистического анализа использовано компьютерное программное обеспечение Statistica 10.0. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Для величин с ненормальным распределением результаты представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для выделения групп по уровню коммуникативного взаимодействия леча-

щего врача с пациентом был применен метод кластерного анализа. При сравнении трех независимых групп применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, при $p < 0,05$ проводили парное сравнение с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Для сравнения двух зависимых групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Дополнительно для установления взаимоотношений между клиническими признаками по их абсолютным значениям проводили анализ, используя критерий соответствия (метод χ^2) или коэффициент Пирсона. При установлении достоверности тесноты связей пользовались таблицей χ^2 , считая результаты достоверными, если $p < 0,05$. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При помощи метода кластерного анализа все пациенты ($n=366$) были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты, которые оценили стиль общения врача как авторитарный, во вторую — пациенты, оценившие коммуникативные характеристики врача как либеральные. И в третью группу вошли пациенты, оценившие общение с врачом в форме демократичного стиля. Результаты представлены в таблице 2.

Затем у пациентов сформированных групп по уровню оценки коммуникативных характеристик лечащего врача ретроспективно были проанализированы наличие и выраженность таких модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска в предоперационном периоде, как курение, дислипидемия, наличие избыточной массы тела, повышенное артериальное давление (АД). Кроме того, было проанализировано, сколько пациентов принимали до КШ 3-4-х-компонентную схему лечения. Оказалось, что исходно сравниваемые группы были сопоставимы по этим показателям (табл. 3).

При оценке динамики модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска оказалось, что только в группе с демократичным стилем общения врача

Таблица 3

**Сравнительная характеристика наличия и выраженности
сердечно-сосудистых факторов риска пациентов с ИБС до КШ, M±SD**

Факторы риска	Авторитарный стиль (Группа 1) n=90	Либеральный стиль (Группа 2) n=114	Демократичный стиль (Группа 3) n=162	p
Курящие пациенты, n (%)	23 (26)	36 (31)	49 (30)	0,4
ИМТ, кг/м ²	28,3±2,1	28,2±3,4	27,9±3,8	0,6
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,6	4,9±1,3	5,0±1,4	0,4
ЛПНП, ммоль/л	2,8±1,1	3,0±1,1	3,1±1,2	0,5

Таблица 4

**Полугодовая динамика выраженности
сердечно-сосудистых факторов риска пациентов с ИБС, подвергшихся КШ, M±SD**

Факторы риска	Авторитарный стиль (Группа 1), n=90		Либеральный стиль (Группа 2), n=114		Демократичный стиль (Группа 3), n=162		p
	До КШ (1)	После КШ (2)	До КШ (3)	После КШ (4)	До КШ (5)	После КШ (6)	
ИМТ, кг/м ²	28,3±2,1	28,8±3,8	28,2±3,4	27,5±2,6	27,9±3,8	27,5±1,6	p2;4=0,001 p2;6=0,009
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,6	4,3±1,1	4,9±1,3	3,9±0,9	5,0±1,4	4,6±0,6	p2;4=0,01 p4;6=0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,8±1,1	2,4±0,6	3,0±1,1	2,2±0,6	3,1±1,2	2,5±0,7	p4;6=0,01
Количество пациентов, принимавших 3-4-компонентную схему лечения, n (%)	21 (23)	54 (60)	30 (26)	83 (73)	42 (26)	136 (84)	p1;2=0,001 p3;4=0,001 p5;6=0,001 p2;6=0,02 p4;6=0,001
Количество пациентов, достигших целевого уровня АД, n (%)	66 (73)	72 (80)	79 (69)	84 (74)	113 (70)	121 (75)	

и пациента достоверно уменьшилось количество курящих пациентов (с 49 (30%) до 36 (22%), $p=0,04$), в группе с либеральным и авторитарным стилями общения отмечалась только тенденция к снижению (с 36 (31%) до 29 (25%) и с 23 (26%) до 19 (21%), соответственно).

Средний показатель индекса массы тела через 6 мес. после КШ имел тенденцию к уменьшению в группах с либеральным и демократическим стилями общения врача и пациента. В группе с авторитарным стилем общения врача и пациента данный показатель даже имел тенденцию к увеличению (табл. 4). При этом через полгода после КШ показатель индекса массы тела (ИМТ) в группе с демократичным и либеральным стилями общения был достоверно ниже в сравнении с группой с авторитарным стилем общения врача и пациента.

При анализе динамики показателей липидного статуса оказалось, что уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) достоверно снизился во всех 3 группах. Однако, через полгода после КШ концентрация ОХ была достоверно ниже в группе с либеральным стилем общения в сравнении с группой демократичного стиля комму-

никации. При сравнении группы с либеральным стилем общения с группой авторитарного общения достоверных различий не было. При анализе динамики уровней ЛПНП после КШ достоверных различий в сравниваемых группах не отмечалось (табл. 4). Однако через полгода после КШ концентрация ЛПНП была также достоверно ниже в группе с либеральным стилем общения в сравнении с демократичным стилем. При анализе динамики количества пациентов, принимавших 3-4-компонентную лекарственную терапию, оказалось, что через полгода после КШ во всех 3 группах достоверно увеличилось количество пациентов, принимающих рекомендованные группы препаратов. При этом через полгода после КШ достоверно большее количество пациентов принимали 3-4-компонентную терапию из группы с демократичным стилем коммуникации в сравнении с пациентами с либеральным и авторитарным стилями общения.

Количество пациентов, достигших целевых уровней АД через полгода после КШ, достоверно не изменилось в сравнении с исходными данными. Различий в сравниваемых группах также отмечено не было.

Таблица 5

**Связь коммуникативного взаимодействия лечащего врача
и пациентов с приверженностью к терапии через 6 месяцев после КШ**

Коммуникация пациента с лечащим врачом	Показатели									
	Увеличение ИМТ	p	Количество базовых препаратов	p	Уровень ОХ	p	Уровень ЛПНП	p	Уровень АД	p
Доброжелательность	-0,42	0,0001	0,05	0,36	-0,02	0,69	0,08	0,13	-0,39	0,0001
Заинтересованность	-0,02	0,75	0,11	0,04	-0,11	0,04	-0,01	0,81	-0,31	0,02
Поощрение инициативы	-0,28	0,0001	0,36	0,004	-0,15	0,02	0,003	0,94	-0,27	0,004
Открытость	-0,14	0,01	0,01	0,78	-0,07	0,17	-0,01	0,84	-0,33	0,01
Активность	-0,29	0,001	-0,04	0,41	0,13	0,02	0,23	0,01	-0,06	0,29
Гибкость	-0,33	0,0001	-0,05	0,31	-0,29	0,0001	-0,31	0,0001	-0,29	0,003
Дифференцированность	-0,10	0,511	0,15	0,007	-0,02	0,63	0,01	0,87	0,06	0,23

Следующим этапом были проанализированы связи между выраженностью модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска пациентов, подвергшихся КШ, и коммуникативными характеристиками лечащего врача, определенными пациентом (табл. 5).

Были выявлены отрицательные корреляции между выраженностью показателя ИМТ и такими коммуникативными характеристиками лечащего врача, как “доброжелательность”, “поощрение инициативы”, “активность” и “гибкость”. Отрицательные корреляции присутствовали между выраженностью таких коммуникативных характеристик врача, как “гибкость” и уровень ОХ и ЛПНП пациента. Уровень АД пациентов имел отрицательные ассоциации с “доброжелательностью” и “гибкостью” лечащего врача. И отмечались положительные корреляции между такой коммуникативной характеристикой врача, как “поощрение инициативы”, и количеством принимаемых пациентом препаратов.

Обсуждение

Проблема выполнения врачебных назначений остается в центре внимания как исследователей, так и работников практического здравоохранения, однако приверженность пациентов к лечению по-прежнему остается низкой. По данным ВОЗ, примерно половина пациентов с хроническими заболеваниями не выполняет медицинские рекомендации [6]. Порядка 50% прерывают терапию в течение 6 мес. от ее начала, и только 15% продолжает лечение до 1 года [7]. Несоблюдение пациентами врачебных назначений приводит к серьезным и дорогостоящим последствиям, что существенно снижает эффективность лечения [8].

Одна из причин этого явления, как правило, скрыта в разочаровании пациентов в медицинских услугах, что приводит к их несвоевременному обращению за медицинской помощью или отказу от необходимого лечения [9]. Исследования показывают, что для пациента очень важно знание врачом его истории

болезни и ожиданий результатов лечения, поскольку это обеспечивает более глубокое взаимопонимание на эмоциональном и личностном уровне [10, 11]. Коммуникативная компетентность лечащего врача способствует развитию у пациента понимания, что его болезнь воспринимается не просто как временная проблема, от которой необходимо избавиться, а как существенная часть его жизненного пути [11]. Ряд авторов на основании аналитических обзоров литературы указывают, что без активного взаимодействия пациента с лечащим врачом трудно добиться решения кратко- и среднесрочных, а тем более долгосрочных задач по дальнейшему лечению [12–14].

По данным настоящего исследования, оказалось, что только в группе с демократичным стилем общения врача с пациентом достоверно уменьшилось количество курящих пациентов.

Через полгода после КШ показатель ИМТ в группе с либеральным и демократичным стилями общения был достоверно ниже в сравнении с группой с авторитарным стилем общения.

Уровни ЛПНП и ОХ после КШ были достоверно более низкими в группе с либеральным стилем общения в сравнении с демократичным стилем. Однако, как показали наши предыдущие работы, показатели липидного статуса не являются объективным критерием приверженности в силу недостаточной информированности пациентов о целевых уровнях липидного статуса, в отличие от уровней АД, необходимостью контролировать свой вес, принимать медикаментозную терапию, соответственно, эти уровни ОХ, ЛПНП не были целью лечения пациентов [15].

Кроме того, в группе с демократичным стилем общения большее количество пациентов принимали 3–4-компонентное лечение в сравнении с группами с авторитарным и либеральным стилями общения.

При анализе связей между приверженностью к лечению и коммуникативными стилями общения врача с пациентом были выявлены отрицательные ассоциации между величиной ИМТ и такими коммуникативными характеристиками лечащего врача, как

“доброжелательность”, “поощрение инициативы”, “активность” и “гибкость”, между уровнем ОХ, ЛПНП и “гибкостью” и между уровнем систолического АД и “доброжелательностью”, “гибкостью” лечащего врача.

Таким образом, чем выше пациент оценивает коммуникативную компетентность врача по параметрам “доброжелательность”, “поощрение инициативы”, “открытость”, “активность” и “гибкость”, что подходит под определение демократичной модели общения, тем выше его приверженность к соблюдению рекомендаций по контролю модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска и приему лекарственных препаратов. И, наоборот, пациенты, которые оценили коммуникативные параметры врача ближе к авторитарной модели общения, т.е. слабо выраженные “открытость”, “гибкость” и “заинтересованность” в общении с пациентом, были наименее привержены к рекомендуемой терапии. Группа с либеральным стилем общения врача и пациента, т.е. при высоко выраженными “доброжелательностью” и “гибкостью”, но при этом низкой “заинтересованностью” и “активностью” в общении врача с пациентом, занимала промежуточное значение по контролю модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска и приему лекарственных препаратов.

Целью настоящего исследования было выявление возможных закономерностей между стилем общения врача и приверженностью пациента к назначенному лечению, поэтому психологическая диагностика включала только субъективное восприятие пациентом своего лечащего врача. Ведь именно субъективная удовлетворенность важна тем, что является не только одной из характеристик результата лечения, но и фактором, влияющим на дальнейший ход течения болезни в зависимости от положительного или отрицательного влияния на комплайнс пациента после выписки. В связи с этим, очень важно знать,

как воспринимает своего врача сам пациент. Однако с учетом полученных результатов для более полного анализа взаимосвязи коммуникативных компетенций лечащего врача и приверженности пациента к лечению целесообразно оценить коммуникативные характеристики врача с как можно большего числа позиций, а не только через субъективную оценку пациента.

Заключение

Высоко выраженные коммуникативные характеристики лечащего врача, оцененные пациентом, достоверно и значимо ассоциируются с приверженностью пациента к длительному лечению. Наиболее значимыми факторами, формирующими позитивную оценку пациентом своего врача и в дальнейшем имеющими наибольшую связь с приверженностью к лечению, являются “доброжелательность”, “открытость”, “поощрение инициативы пациента”, “активность” и “гибкость” при общении врача и пациента, которые подходят под определение демократической модели общения. Однако данная проблема требует дальнейшего более детального изучения.

Конечно, не существует единого метода решения проблемы низкой приверженности пациентов к рекомендуемой терапии. Создание мотивации к лечению и ее удержание в течение длительного времени — задача, которая может быть решена только при условии комплексной работы государства, учреждений здравоохранения, образовательной системы. Но при этом просветительская работа и конкретное обучение должны быть направлены не только на пациента и членов его семьи, но и на специалистов здравоохранения.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Semenova ON, Naumova EA, Schwartz YG. Adherence to long-term treatment of cardiovascular disease and non-compliance with medical recommendations: the opinion of patients and physicians by the results of focused interview. *Razionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014;1:55-61. (In Russ.) Семенова О.Н., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;1:55-61.
2. Mulhem E, Lick D, Varughese J, et al. Adherence to Medications after Hospital Discharge in the Elderly. *International Journal of Family Medicine* 2013. doi:10.1155/2013/901845.
3. Strokova EV, Naumova E, Schwartz Y. Influence of an internal picture of illness, coping strategies and the self-relation of the patients after myocardial infarction on adherence to long treatment of coronary artery disease and its regularity. *MRSP*. 2012;1:1169-90. (In Russ.) Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Влияние внутренней картины болезни, копинг-стратегий и самоотношения пациенток, перенесших инфаркт миокарда, на регулярность и приверженность к длительной терапии ишемической болезни сердца. *СИСР*. 2012;1:1169-90.
4. Izutkin DA. The doctor-patient cooperation ethics in different models of their relations. *Medical Almanac*. 2012;5(24):214-6. (In Russ.) Изуткин Д.А. Этика взаимодействия врача и пациента в различных моделях их отношений. *Медицинский альманах*. 2012;5(24):214-6.
5. Murgic L, Hébert PC, Sovic S, Pavlekovic G. Paternalism and Autonomy: Views of Patients and Providers in a Transitional (post-Communist) Country. *BMC Medical Ethics* 2015;16: 65. doi:10.1186/s12910-015-0059-z.
6. Danilov DS. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;2:4-12. (In Russ.) Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;2:4-12.
7. Naumova E, Semenova O, Strokova E. Adherence to long-term treatment estimation as intentional and unintentional actions. *Innovations in science*. 2012;15:177-89. (In Russ.) Наумова Е.А., Семенова О.Н., Строкова Е.В. Оценка приверженности пациента к длительному лечению с точки зрения его сознательного и неосознанного поведения. *Иновации в науке*. 2012;15:177-89.
8. Sirota N, Yaltonsky V, Moskovchenko D. The role of effective physician-patient communication as a factor of successful psychological overcoming of an illness. *Remedium*. 2015;131:4-6. (In Russ.) Сирота Н.А., Ялтонский В.М., Московченко Д.В. Роль эффективных коммуникаций врача и пациента как фактор успешного психологического преодоления болезни. *Ремедиум Приволжье*. 2015;1(131):4-6.
9. Ledvanova T, Kolomeychuk AV. F The formation of communicative competence of the doctor. *ВМЖ* 2015;2:115-21. (In Russ.) Ледванова Т.Ю., Коломейчук А.В. Формирование коммуникативной компетентности врача. *ВМЖ* 2015;2:115-21.

10. Efremova EV, Sabitov IA, Shutov AM, Suvorova SA. Clinical and psychological characteristics and adherence to the treatment of patients with chronic heart failure of elderly and senile age. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki.* 2012;21:33-9. (In Russ.) Ефремова Е. В. Сабитов И. А., Шутов А. М., Суворова С. А. Клинико-психологическая характеристика и приверженность к лечению больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2012;1(21):33-9.
11. Efremova EV, Menzorov MV, Sabitov IA. Treatment compliance in patients with chronic heart failure and comorbidities. *Clinical Medicine.* 2015;9:20-4. (In Russ.) Ефремова Е. В., Мензоров М. В., Сабитов И. А. Приверженность лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. *Клиническая медицина.* 2015;9:20-4.
12. Kelley JM, Kraft-Todd G, Schapira L, et al. The Influence of the Patient-Clinician Relationship on Healthcare Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Ed. Antje Timmer. *PLoS ONE* 9.4 (2014). doi:10.1371/journal.pone.0094207.
13. Mahmoudian A, Ahmadrza Z, Tavakoli N, et al. Medication Adherence in Patients with Hypertension: Does Satisfaction with Doctor-Patient Relationship Work? *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences.* 2017; 22:48. doi:10.4103/jrms.JRMS_205_16.
14. Tomori C, Risher K, Limaye RJ, et al. A Role for Health Communication in the Continuum of HIV Care, Treatment, and Prevention. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2014;306-10. doi:10.1097/QAI.0000000000000239.
15. Pomeschkina SA, Borovik IV, Krupyanko EV, et al. Compliance to non-drug therapy in patients with coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis.* 2013;1:29-35. (In Russ.) Помешкина С. А., Боровик И. В., Крупяно Е. В., и др. Приверженность к немедикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Атеросклероз.* 2013;1:29-35.

Уменьшение времени рентгеноскопии при имплантации кардиовертера-дефибриллятора, проводимой с учетом данных перфузионной сцинтиграфии миокарда, у пациентов с ишемической болезнью сердца

Атабеков Т.А.¹, Баталов Р.Е.¹, Криволапов С.Н.¹, Хлынин М.С.¹, Сазонова С.И.¹, Шварцман А.Д.¹, Суранова Г.Ж.², Попов С.В.¹

Цель. Оптимизировать технику имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью уменьшения времени рентгеноскопии и снижения лучевой нагрузки на медицинский персонал.

Материал и методы. В исследование было включено 58 пациентов (мужчин — 52, средний возраст 64,5±8,5 лет) с ИБС, имевших показания для имплантации ИКД. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые по клиническим характеристикам группы. Пациентам из первой группы до операции выполняли перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда, используя 740 МБк радиофармпрепарата ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрила. В данной группе дефибриллирующий электрод (ДЭ) имплантировали в септальную позицию — при наличии дефектов перфузии в апикальном сегменте, в апикальную позицию — при нарушении перфузии в септальном сегменте. Пациентам из второй группы имплантацию ИКД проводили на основании поиска оптимального места имплантации по общепринятым критериям.

Результаты. Первую группу составили 27 (46,5%) больных (мужчин — 24, средний возраст 63,0±9,6 лет). 13 (48,1%) пациентам из этой группы ИКД имплантировали с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), 14 (51,9%) — с целью вторичной профилактики. У 14 (51,9%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в апикальную позицию, а у 13 (48,1%) — в септальную. Вторую группу составил 31 (53,5%) пациент (мужчин — 28, средний возраст 65,7±7,4 лет). 13 (41,9%) пациентам из этой группы ИКД имплантировали с целью первичной профилактики ВСС, 18 (58,1%) — с целью вторичной профилактики. У 15 (48,3%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в апикальную позицию, а у 16 (51,7%) — в септальную. Были выявлены статистически значимые различия по показателям время рентгеноскопии — 85,5±28,1 и 131,6±53,5 секунд ($p=0,0001$), лучевая нагрузка — 0,14±0,07 и 0,21±0,08 мЗв ($p=0,0004$), соответственно.

Заключение. Имплантация ИКД по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда пациентам с ИБС уменьшает время рентгеноскопии и тем самым уменьшает лучевую нагрузку на медицинский персонал.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):65–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-65-69>

Ключевые слова: кардиовертер-дефибриллятор, время рентгеноскопии, лучевая нагрузка, ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил, дефибриллирующий электрод.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ²Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызстан.

Атабеков Т.А.* — аспирант, врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Баталов Р.Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Криволапов С.Н. — врач по рентген-эндovasкулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8121-8287, Хлынин М.С. — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9885-5204, Сазонова С.И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Шварцман А.Д. — ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4313-0975, Суранова Г.Ж. — н.с., ORCID: 0000-0002-9458-4873, Попов С.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, зам. директора, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 kgma1011@mail.ru

ИКД — кардиовертер-дефибриллятор, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДЭ — дефибриллирующий электрод, ВСС — внезапная сердечная смерть.

Рукопись получена 29.03.2018

Рецензия получена 27.04.2018

Принята к публикации 11.05.2018

Reducing fluoroscopy time during cardioverter-defibrillator implantation, performed with considering of myocardium perfusion scintigraphy results in patients with coronary artery disease

Atabekov T. A.¹, Batalov R. E.¹, Krivolapov S. N.¹, Khlynin M. S.¹, Sazonova S. I.¹, Shvarzman A. D.¹, Suranova G. Zh.², Popov S. V.¹

Aim. Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation technique optimization in patients with coronary artery disease (CAD) in order to reduce fluoroscopy time and total radiation dose to staff.

Material and methods. Patients with CAD and indications for the ICD implantation were examined. Patients were divided into two groups. In first group before ICD implantation, patients underwent cardiac ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrite scintigraphy for right ventricle wall perfusion disorders assessment. In this group defibrillating lead was implanted to the septal position, if the perfusion disorders were in the apical segments, and to the apical position, if perfusion disorders were in the septal segment. In second group lead was implanted using conventional approach. Fluoroscopy duration and radiation dose were compared.

Results. There were 58 patients (male-52, female-6, age-64,5±8,5 years) enrolled. The first group consisted of 27 (46,5%) patients. For 13 (48,1%) patient ICD was implanted for primary, and 14 (51,9%) one for secondary sudden

cardiac death (SCD) prevention. In 14 (51,9%) cases in this group defibrillating lead was implanted to the apical and in 13 (48,1%) — to the septal position. The 2-nd group consisted of 31 (53,5%) patients. For 13 (41,9%) patient ICD was implanted for primary, and 18 (58,1%) one for secondary SCD prevention. In 15 (48,3%) cases in this group defibrillating lead was implanted to the apical and in 16 (51,7%) — to the septal position. There were significant differences between groups in terms of fluoroscopy duration — 85,5±28,1 and 131,6±53,5 sec ($p=0,0001$) and radiation dose — 0,14±0,07 and 0,21±0,08 ($p=0,0004$) mSv, respectively.

Conclusion. Assessment of right ventricular perfusion before ICD implantation reduce fluoroscopy time and total radiation exposure to staff.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):65–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-65-69>

Key words: cardioverter-defibrillator, fluoroscopy time, radiation exposure to staff, ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile, defibrillating lead.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Tomsk National Research Medical Center RAS, Tomsk, Russia; ²Pathological Physiology Department, International School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan.

Atabekov T.A. ORCID: 0000-0003-2645-4142, Batalov R.E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Krivolapov S.N. ORCID: 0000-0001-8121-8287, Khlynin M.S. ORCID: 0000-0002-9885-5204, Sazonova S.I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Shvarzman A.D. ORCID: 0000-0003-4313-0975, Suranova G.Zh. ORCID: 0000-0002-9458-4873, Popov S.V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

Received: 29.03.2018 **Revision Received:** 27.04.2018 **Accepted:** 11.05.2018

На сегодняшний день, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) является основным методом профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). При этом, крайне важным является выбор места имплантации дефибриллирующего электрода (ДЭ). Наиболее распространенными позициями для имплантации ДЭ являются апикальная и септальная позиции [1]. Выбор места имплантации ДЭ проводится на основании стандартных критериев (определение порога стимуляции (ПС) и дефибрилляции, амплитуды желудочкового сигнала (ЖС) и импеданса электрода) [2]. Зачастую поиск оптимальной зоны для имплантации электрода с использованием вышеперечисленных методов увеличивает время рентгеноскопии, что может пагубно отразиться на здоровье оператора. В настоящее время имплантацию ИКД невозможно представить без использования рентгеновской визуализации. Однако при проведении операции хирург подвержен лучевой нагрузке. Наибольшее рентгеновское излучение получают незащищенные части тела, в частности, руки (прямое воздействие) и голова (рассеянное). В конечном итоге это может нанести ущерб здоровью оператора вследствие повышения радиационного риска, начиная от катаракты и заканчивая злокачественными новообразованиями [3, 4]. Так, предполагаемый риск развития рака, связанный с радиационным воздействием, при одном рентгенэндоваскулярном вмешательстве колеблется от 1:1000 до 1:2000 [5]. В связи с этим, предпринимаются различные меры для снижения радиационного облучения для всех типов интервенционных процедур на сердце. Но даже несмотря на новые разработки, позволяющие проводить операцию без использования рентгеноскопии, она по-прежнему является наиболее часто используемой техникой [6]. Были предложены протоколы снижения дозы облучения, суть которых заключается в изменении настройки рентгеновской системы (подбор более низкой частоты кадров, дозы на кадр и т.д.) [7].

На сегодняшний день предложена новая техника имплантации электрода [8, 9]. Данная технология позволяет имплантировать ДЭ в зону наименьшего ишемического повреждения, оцененного перфузионной сцинтиграфией миокарда [8, 9]. Это в конечном итоге позволило уменьшить вероятность повышения ПС, снижения амплитуды ЖС, тем самым минимизировать нарушение детекции и количество немотивированных срабатываний ИКД [8, 9].

Мы предположили, что оценка дефекта перфузии миокарда в септальном и апикальном сегментах правого желудочка до операции позволит сократить время рентгеноскопии, зависящую от массо-ростовых характеристик пациента, и тем самым уменьшить лучевую нагрузку на медицинский персонал во время имплантации ИКД.

Цель работы: оптимизировать технику имплантации ДЭ для уменьшения времени рентгеноскопии и снижения лучевой нагрузки на медицинский персонал.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, функциональным классом стенокардии напряжения от I до III, сердечной недостаточностью от I до III по классификации New-York Heart Association, имевшие показания для имплантации ИКД. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Всем больным до имплантации устройства были проведены стандартные методы диагностики, далее пациенты были разделены на 2 сопоставимые по клиническим характеристикам группы.

Больным из первой группы дополнительно выполняли перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда в условиях физиологического покоя в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества ядерной медицины [10], используя 740 МБк радиофармпрепарата ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc-МИБИ) ("Технетрил", ^{99m}Tc, ОАО "Диамед", Россия). Запись сцинтиграмм осуществляли на двудетекторной гамма-камере "Philips-Forte", оснащенной высокоразрешающими коллиматорами, в матрицу 64x64 пиксела. Оценку распределения перфузионного радиофармпрепарата в миокарде выполняли с помощью программы QPS (Cedars Sinai Medical Center, США), с построением 17 сегментарной карты полярных координат левого желудочка типа "бычий глаз". Анализ локальных нарушений перфузии миокарда в каждом сегменте проводили по 5-балльной шкале (от 0 до 4) и определяли общий индекс нарушения перфузии в покое (SRS), рассчитанный как сумма баллов в гипоперфузируемых сегментах, выраженная в процентах от максимально возможной суммы баллов во всех 17 сегментах полярной карты (68 баллов) миокарда. При обработке

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Количество пациентов, n	58
Гендерная структура, м/ж	52/6
Возраст, лет	64,5±8,5
Первичная профилактика БСС, n (%)	31 (53,4%)
Вторичная профилактика БСС, n (%)	27 (46,6%)
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (67,2%)
Сахарный диабет, n (%)	11 (18,9%)
Ожирение (I-III ст. по ВОЗ), n (%)	26 (44,8%)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	58 (100%)
АКШ/ЧКВ в анамнезе, n (%)	42 (72,4%)
Фракция выброса левого желудочка (%)	43,8±13,6
ААТ (БАБ+амиодарон), n (%)	58 (100%)

Сокращения: БСС — внезапная сердечная смерть, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ААТ — антиаритмическая терапия, БАБ — бета-адреноблокаторы.

сцинтиграмм отдельно оценивали нарушения перфузии миокарда в апикальных и септальных сегментах (по 5-балльной шкале (от 0 до 4)), являющихся общими для левого и правого желудочков, и эти результаты были включены в последующий анализ (рис. 1). Детальная оценка нарушения перфузии в других областях левого желудочка проведена не была.

Имплантацию ИКД проводили под рентгеноскопическим контролем на ангиографической установке типа “С-дуги” Siemens Arcadis Avantic, Германия. Имплантация ИКД проводилась в режиме пульсирующей рентгеноскопии 4 кадра в секунду со значением дозы излучения “Low”, исходя из низких требований к качеству визуализации, с автоматическим подбором значений силы тока (mA) и напряжения (kV). ДЭ с активной фиксацией проводили в полость правого желудочка и устанавливали следующим

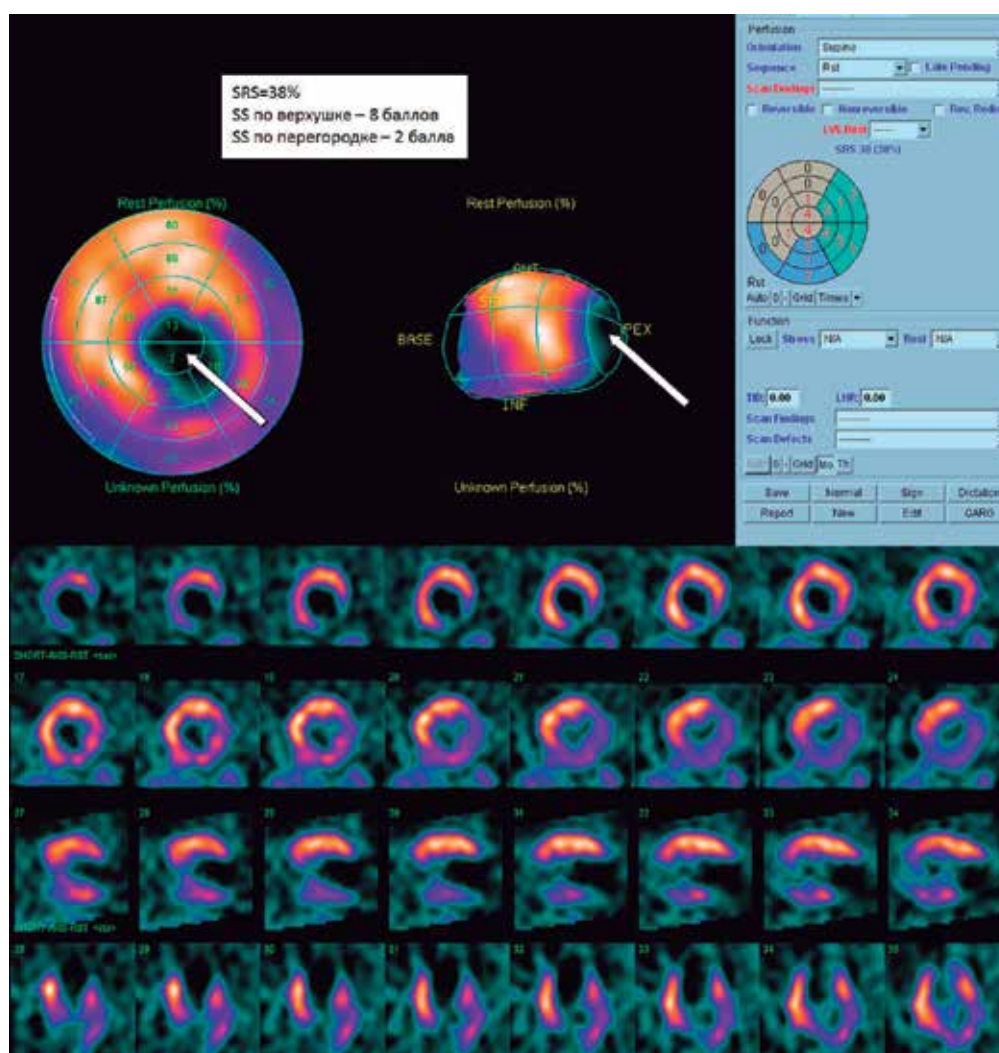


Рис. 1. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, выполненной в условиях физиологического покоя, пациента Д. 58 лет, имеющего показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Примечание: на изображениях имеет место гипо-аперфузия верхушки, апикальных отделов задней и боковой области левого желудочка (ЛЖ) (указана стрелкой), а также гипоперфузия средних и базальных отделов задней и боковой стенки ЛЖ (SRS=38%). Минимальные изменения в области перегородки (SS=2), аперфузия верхушки (SS=8).

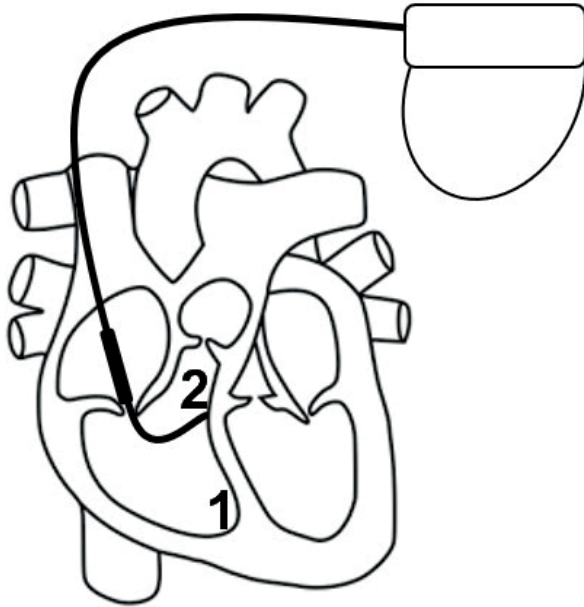


Рис. 2. Имплантация дефибриллирующего электрода в септальную позицию.
Примечание: 1 — апикальный сегмент правого желудочка с нарушенной перфузией, 2 — дефибриллирующий электрод имплантирован в септальную позицию.

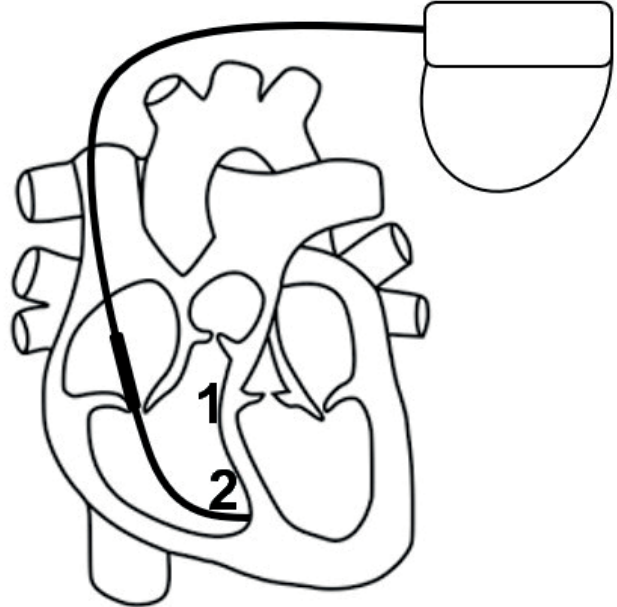


Рис. 3. Имплантация дефибриллирующего электрода в апикальную позицию.
Примечание: 1 — септальный сегмент правого желудочка с нарушенной перфузией, 2 — дефибриллирующий электрод имплантирован в апикальную позицию.

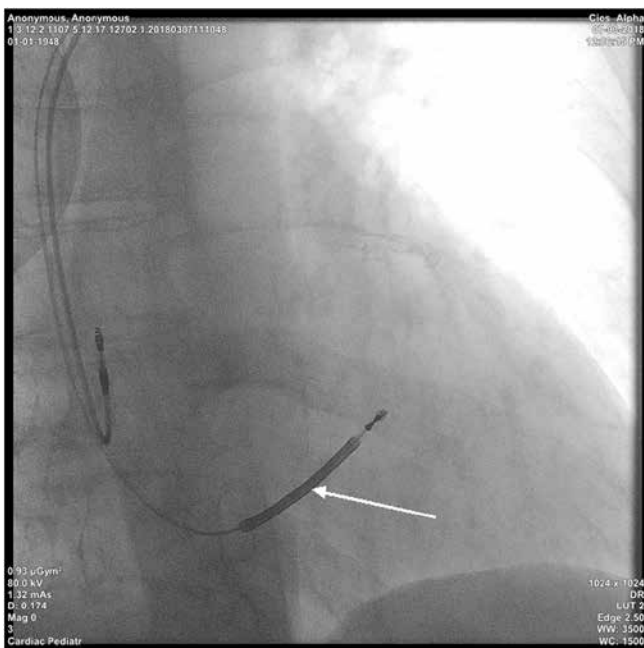


Рис. 4. Рентгенограмма пациента Д. 58 лет.
Примечание: на изображении дефибриллирующий электрод (указан стрелкой) имплантирован в область перегородки правого желудочка.

образом: в септальную позицию — при наличии дефектов перфузии в апикальных сегментах (рис. 2), в апикальную позицию — при нарушении перфузии в септальном сегменте (рис. 3). В случаях сочетанного ишемического повреждения перегородочной и апикальной областей, электрод устанавливали в область наименьшего повреждения, определенную по 5-балль-

ной скintiграфической шкале (рис. 4). По общепринятым критериям проводилась оценка ПС в 1,0 В и амплитуды ЖС более 5,0 мВ с помощью анализатора системы стимуляции Medtronic, США [2]. Оценивали время рентгеноскопии и лучевую нагрузку во время имплантации ДЭ.

Пациентам из второй группы имплантацию ИКД проводили на основании поиска оптимального места имплантации по общепринятым критериям [2].

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Вычисляли среднее арифметическое значение (М), стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Результаты

В исследование включено 58 пациентов (мужчин — 52, женщин — 6, средний возраст $64,5 \pm 8,5$ лет). Первую группу составили 27 (46,5%) больных (мужчин — 24, женщин — 3, средний возраст $63,0 \pm 9,6$ лет). Средняя масса составила $83,3 \pm 9,6$ кг, рост — $170,6 \pm 8,9$ см. Вторую группу составил 31 (53,5%) пациент (мужчин — 28, женщин — 3, средний возраст $65,7 \pm 7,4$ лет) со средней массой $80,9 \pm 16,4$ кг, ростом — $170,9 \pm 8,4$ см. Достоверных различий по массо-ростовым показателям не было.

По результатам скintiграфического исследования миокарда у всех 27 (100%) больных из первой группы были диагностированы дефекты перфузии,

при этом в среднем SRS составил $22,48 \pm 14,06\%$. Сочетанное ишемическое повреждение септальной и апикальной областей ЛЖ было выявлено у 23 больных (85,1%). Среди них у 12 (52,1%) отмечено преимущественное повреждение перегородочной области: количество пораженных сегментов составило $2,67 \pm 1,75$ (min 2, max 6), степень повреждения — $4,0 \pm 3,18$ баллов (min 2, max 17), а преимущественное повреждение верхушки — у 11 (47,9%) обследованных лиц: количество пораженных сегментов $2,0 \pm 0$ (min 2, max 2), степень повреждения — $3,8 \pm 3,2$ баллов (min 2, max 8). 13 (48,1%) пациентам из этой группы ИКД имплантирован с целью первичной, а 14 (51,9%) — с целью вторичной профилактики ВСС. У 14 (51,9%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в апикальную позицию, а у 13 (48,1%) — в септальную. 13 (41,9%) пациентам из второй группы ИКД имплантирован с целью первичной, а 18 (58,1%) — с целью вторичной профилактики ВСС. На основании общепринятых критериев у 15 (48,3%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в апикальную позицию, а у 16 (51,7%) — в септальную [2].

Среднее значение времени рентгеноскопии в первой группе составило $85,5 \pm 28,1$ с., лучевая нагрузка — $0,14 \pm 0,07$ мЗв, во второй — $131,6 \pm 53,5$ с. ($p=0,0001$) и $0,21 \pm 0,08$ мЗв ($p=0,0004$), соответственно.

Обсуждение

Рентгеноскопия по-прежнему является важным средством визуализации во время имплантации устройств. Чтобы избежать пагубного влияния, вызванного излучением, лучевая нагрузка медицинского персонала должна быть как можно меньше. Поскольку трудно достичь полного экранирования во время этих процедур, уменьшение времени рентгеноскопии и как следствие, лучевой нагрузки, является самым эффективным способом снижения прямого и рассеянного воздействия излучения на оператора.

Литература/References

1. Amit G, Wang J, Connolly SJ, et al. Apical versus non-apical lead: is ICD lead position important for successful defibrillation? *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(5):581-6.
2. Grossley GH, Boyce K, Roelke M, et al. A prospective randomized trial of defibrillation thresholds from the right ventricular outflow tract and the right ventricular apex. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(2):166-71.
3. Heidebuchel H, Wittkamp FH, Vano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace.* 2014;16(7):946-64.
4. Roguin A, Goldstein J, Bar O, et al. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol.* 2013;111(9):1368-72.
5. Picano E. Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: how to escape from a communication inferno. *BMJ.* 2004;329:849-51.
6. Sommer P, Bertagnoli L, Kircher S, et al. Safety profile of near-zero fluoroscopy atrial fibrillation ablation with non-fluoroscopic catheter visualization: experience from 1000 consecutive procedures. *Europace.* 2018. doi:10.1093/europace/eux378.
7. Attanasio P, Mirdamadi M, Wielandts JY, et al. Safety and efficacy of applying a low-dose radiation fluoroscopy protocol in device implantations. *Europace.* 2017;19(8):1364-8.
8. Atabekov TA, Batalov RE, Sazonova SI, et al. Selection of site of the defibrillating electrode implantation guided by myocardial perfusion scintigraphy in patients with coronary heart disease. *Journal of arrhythmology.* 2018;91:5-10. (In Russ.) Атабеков Т.А., Баталов Р.Е.,

Основные факторы, влияющие на лучевую нагрузку: параметры трубки рентгеновского оборудования, масса пациента [11] и время рентгеноскопии [12]. Из вышеперечисленных факторов наиболее изменяемыми являются параметры оборудования и время рентгеноскопии. На сегодняшний день, предложена оптимизация параметров рентгеновской визуализации, которая представляет собой изменение настроек рентген-аппарата [8].

По нашим данным, у пациентов из первой группы имплантация ДЭ в зону наименьшего ишемического повреждения, оцененного на перфузионной сцинтиграфии миокарда до операции, без интраоперационного поиска оптимальной зоны позволила уменьшить время рентгеноскопии ($p=0,0001$) и тем самым уменьшить лучевую нагрузку ($p=0,0004$) на оператора. В то же время, во второй группе имплантация электрода по стандартным критериям (порог стимуляции менее 1,0 В и чувствительность более 5,0 мВ), требует значительного времени, что связано с поиском оптимальной зоны.

Аналогичных исследований, опубликованных в доступной литературе, нами найдено не было. На наш взгляд, наиболее близкой по сути является научная работа, предлагающая протокол снижения дозы облучения, суть которого в изменениях настройки рентгеновской системы с подбором более низкой частоты кадров и дозы на кадр [7].

Заключение

Оценка дефектов перфузии до операции позволяет уменьшить время рентгеноскопии и тем самым уменьшить лучевую нагрузку на медицинский персонал во время имплантации ИКД у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

9. Сазонова С.И. и др. Выбор места имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник аритмологии.* 2018;91:5-10.
9. Atabekov TA, Sazonova SI, Batalov RE, et al. The possibilities of myocardium scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI and ^{123}I -MIBG for the ICD defibrillate electrode location in patients with CAD: the comparative study. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2018;8(1):75-84. (In Russ.) Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Баталов Р.Е. и др. Сравнительное исследование возможности применения результатов сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{123}I -МИБГ для оптимизации выбора места имплантации дефибриллирующего электрода кардиовертера-дефибриллятора у больных ИБС. *Российский Электронный Журнал Лучевой диагностики.* 2018;8(1):75-84. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-1-75-84.
10. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2005;32(7):855-97.
11. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(3):234-42.
12. De Ponti R. Reduction of radiation exposure in catheter of atrial fibrillation: lesson learned. *World J Cardiol.* 2015;7:442-50.

Профилактика геморрагических осложнений при операциях на грудной аорте

Панфилов Д. С.¹, Козлов Б. Н.^{1,2}, Затолокин В. В.¹, Пономаренко И. В.¹, Ходашинский И. А.^{1,3}, Шипулин В. М.^{1,2}

Цель. Оценка эффективности предлагаемого протокола профилактики геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. В период с 2008 по 2017 гг. прооперировано 166 пациентов с патологией грудной аорты. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы: 1 группа — пациенты с реконструированной дугой аорты по типу "Hemiarch" (группа "полудуга", n=90), 2 группа — пациенты с полностью реконструированной дугой аорты (группа "дуга", n=76). Все операции выполняли в условиях искусственного кровообращения, циркуляторного ареста с умеренной гипотермией (25–28° С) и унилатеральной антеградной перфузией головного мозга через брахиоцефальный ствол.

Результаты. Реконструкции грудной аорты у пациентов группы "полудуга" сопровождалась достоверно меньшим временем искусственного кровообращения (p=0,027), периодом сердечного ареста (p=0,012), длительностью циркуляторного ареста (p=0,019), продолжительностью антеградной перфузии головного мозга (p=0,021). Объем отделяемого по дренажам составил 350 [192;506] мл и 400 [250;723] мл в группах "полудуга" и "дуга", соответственно (p=0,729). У пациентов группы "дуга" чаще требовалась трансфузия эритроцитарной массы (p=0,003), свежезамороженной плазмы (p=0,0006), тромбоконцентрата (p=0,002) относительно пациентов группы "полудуга". При этом, частота кровотечений, потребовавших выполнения реоперации, была сопоставима в обеих группах (5,6% против 5,3%, p=0,969). 30-дневная летальность также не имела статистически достоверных различий у пациентов групп "полудуга" и "дуга" (3,3% против 9,2%, p=0,119).

Заключение. Частота геморрагических осложнений, потребовавших реоперации у пациентов с полностью или частично реконструированной дугой аорты, не имеет достоверных различий при использовании протокола профилактики геморрагических осложнений, что позволяет обеспечить приемлемую частоту эпизодов кровотечения и ассоциированных с ними реопераций в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: дуга аорты, геморрагические осложнения, аневризма аорты, расслоение аорты.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Панфилов Д. С. — к.м.н., врач сердечно-сосудистой хирургии отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Козлов Б. Н. — д.м.н., в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Затолокин В. В.* — к.м.н., м.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3952-9983, Пономаренко И. В. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2494-0104, Ходашинский И. А. — д.т.н., профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ORCID: 0000-0002-9355-7638, Шипулин В. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой, ORCID: 0000-0003-1956-0692.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zatolokin@cardio-tomsk.ru

Рукопись получена 29.01.2018

Рецензия получена 14.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):70–76

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-70-76>

Prevention of hemorrhagic complications during operations on the thoracic aorta

Panfilov D. C.¹, Kozlov B. N.^{1,2}, Zatolokin V. V.¹, Ponomarenko I. V.¹, Khodashinsky I. A.^{1,3}, Shipulin V. M.^{1,2}

Aim. To assess the efficiency of guideline for the prevention of hemorrhagic complications in the early postoperative period.

Material and methods. In the period from 2008 to 2017, 166 patients with pathology of the thoracic aorta were operated. The patients were divided into 2 comparable groups: group 1 — patients with reconstructed aortic arch of the type "Hemiarch" (group "hemiarch", n=90), group 2 — patients with fully reconstructed aortic arch (group "arch", n=76). All operations were performed with artificial blood circulation, circulatory arrest with moderate hypothermia (25–28° C) and unilateral antegrade cerebral perfusion through the brachiocephalic trunk.

Results. The reconstructions of the thoracic aorta in patients of the "hemiarch" group were accompanied by significantly less period of artificial blood circulation (p=0,027), cardiac arrest period (p=0,012), duration of circulatory arrest (p=0,019), and duration of antegrade brain perfusion (p=0,021). The volume of discharge through the drainage was 350 [192;506] ml and 400 [250;723] ml in the "hemiarch" and "arch" groups, respectively (p=0,29). Patients of the "arch" group more often required transfusion of packed red cells (p=0,003), fresh frozen plasma (p=0,0006), platelet concentrate (p=0,002) in comparison with patients of the "hemiarch" group. At the same time, the frequency of bleeding requiring reoperation was comparable in both groups (5,6% versus 5,3%, p=0,969). The 30-day mortality also had no statistically significant differences in patients of the "hemiarch" and "arch" groups (3,3% versus 9,2%, p=0,119).

Conclusion. The frequency of hemorrhagic complications requiring reoperation in patients with a fully or partially reconstructed aortic arch does not have significant

differences when using the guideline for preventing of hemorrhagic complications, which makes it possible to provide acceptable frequency of bleeding episodes and reoperations in the early postoperative period.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):70–76

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-70-76>

Key words: aortic arch, hemorrhagic complications, aortic aneurysm, aortic dissection.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹ Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk; ² Siberian State Medical University, Tomsk; ³ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russia.

Panfilov D. C. ORCID: 0000-0003-2201-350X, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Zatolokin V. V. ORCID: 0000-0003-3952-9983, Ponomarenko I. V. ORCID: 0000-0003-2494-0104, Khodashinsky I. A. ORCID: 0000-0002-9355-7638, Shipulin V. M. ORCID: 0000-0003-1956-0692.

Received: 29.01.2018 **Revision Received:** 14.02.2018 **Accepted:** 21.02.2018

Кровотечения относят к тяжелым осложнениям после операций на грудной аорте, в 9-13% случаев они требуют проведения повторного вмешательства. Реоперация по поводу кровотечения, в свою очередь, ассоциируется с осложненным течением послеоперационного периода, что влияет на исход лечения [1-3]. Так, в работе Ranucci M, et al. (2008) [4] отражено достоверное увеличение дыхательных, почечных осложнений, а также госпитальной летальности в раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым потребовалась реоперация по поводу кровотечения, по сравнению с теми, у кого не было показаний для ревизии послеоперационной раны. Более того, Zindovic I, et al. (2017) [2] опубликовали сведения о том, что послеоперационные кровотечения в значительной степени влияют и на среднесрочную выживаемость повторно оперированных пациентов. К примеру, 5-летняя выживаемость больных с геморрагическими осложнениями находится на уровне $53,9 \pm 6,9\%$, в то время как у пациентов без кровотечения выживаемость достигает $82,1 \pm 3,3\%$ ($p=0,001$). Таким образом, решение проблемы кровотечения — это в значительной мере вопрос сокращения послеоперационной летальности.

Основными состояниями, предрасполагающими к развитию послеоперационных геморрагических осложнений у кардиохирургических больных, являются нарушения различных звеньев системы гемостаза, искусственное кровообращение, гипотермия, а также неадекватный хирургический гемостаз. Кроме этого, на частоту кровотечений оказывает влияние пожилой возраст, тяжелый клинический статус пациентов, прием дезагрегантов и антикоагулянтов [5-7]. Несмотря на наличие выявленных факторов риска геморрагических послеоперационных осложнений, широкий разброс их встречаемости ($1,1-55,9\%$) свидетельствует о том, что проблема далека от своего решения [2]. Внедрение протокола по профилактике послеоперационного кровотечения в клиническую практику позволит сократить кровопотерю и улучшить прогноз лечения [7]. Оценка эффективности предлагаемого протокола профилактики послеоперационных кровотечений у пациентов, оперируемых по поводу патологии грудной аорты, явилась целью нашего исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 166 пациентов с аневризмами и расслоением грудной аорты, которые были разделены на 2 сопоставимые по основным клиническим характеристикам группы (табл. 1). В первую группу вошли пациенты (группа “полудуга”, $n=90$), оперированные по методике “полудуги”. Вторую группу составили пациенты (группа “дуга”, $n=76$), которым было выполнено протезиро-

вание восходящего отдела и дуги аорты (полное протезирование дуги аорты, реконструкция дуги аорты по методике Борста или по методике “замороженного хобота слона”).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

У всех оперированных пациентов соблюдался протокол профилактики геморрагических осложнений, принятый в клинике. Протокол включал в себя оптимизацию пред-, интра- и послеоперационных мероприятий, а именно: минимизацию времени искусственного кровообращения, оптимизацию хирургического гемостаза, использование комплекса процедур, направленных на кровосбережение, а также осуществление обоснованной фармакологической и трансфузионной поддержки (табл. 2).

Во всех случаях в качестве доступа была использована срединная стернотомия. Реконструктивные аортальные вмешательства были выполнены в условиях умеренной гипотермии ($25-28^\circ\text{C}$). В качестве защиты головного мозга на этапе циркуляторного ареста использовали антеградную унилатеральную перфузию через брахиоцефальный ствол [8].

При протезировании грудной аорты по типу “полудуги” восходящий отдел и большая часть малой кривизны дуги аорты иссекается с последующим выполнением открытого дистального анастомоза. Подобная процедура выполнялась в случаях аневризм восходящего отдела аорты и при расслоении аорты типа А по классификации Stanford, при которой первичный интимальный разрыв и диссекция были локализованы исключительно в восходящем отделе аорты, без перехода на дугу.

При наличии аневризматического расширения дуги аорты, распространения диссекции за пределы проксимальной части дуги, а также при наличии разрывов интимы в дуге и дистальнее выполняли полную реконструкцию дуги аорты. Восстановление кровотока по сосудам дуги аорты при этом проводилась сочетаниями различных известных методик (дебраншинг, островковая техника). В 50 (65,8%) случаях протезирование дуги аорты сочетали с имплантацией гибридного стент-графта “E-vita open plus” (Jotec GmbH, Nechingen, Германия) по методике “замороженного хобота слона”. Имплантация гибридного стент-графта осуществлялась антеградно под контролем чреспищевидной эхокардиографии из просвета дуги в нисходящую аорту (при расслоениях — в истинный канал). После позиционирования и раскрытия стент-графта выполняли его фиксацию к стенке аорты в зонах Z0 (2%), Z1 (2%), Z2

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов обеих групп

Параметры	Полудуга (n=90)	Дуга (n=76)	p
Возраст	55 [43;59]	60 [46;63]	0,019
Мужской пол	58 (64,4%)	50 (65,8%)	0,935
Расслоение аорты	3 (3,3%)	48 (63,2%)	0,001
Аневризма аорты	87 (96,7%)	28 (36,8%)	0,019
ИБС	18 (20%)	9 (11,8%)	0,148
АГ	58 (64,4%)	47 (61,8%)	0,660
ФП	16 (17,8%)	11 (14,5%)	0,562
Атеросклероз аорты	5 (5,6%)	6 (7,9%)	0,547
Сахарный диабет	2 (2,2%)	2 (2,6%)	0,878
ФВ ЛЖ, %	62 [52;72]	62 [50;70]	0,243
Синдром Марфана	2 (2,2%)	3 (3,9%)	0,530
Повторное кардиохирургическое вмешательство	7 (7,8%)	4 (5,3%)	0,754

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Протокол профилактики геморрагических осложнений у пациентов, оперированных на грудной аорте

Точка приложения	Профилактические мероприятия
Минимизация времени ИК	Умеренная гипотермия (25-28° С)
	Быстрое охлаждение пациента (15-20 мин)
	Выполнение сочетанных кардиохирургических процедур в период согревания пациента
	Формирование аортальных анастомозов с использованием "сэндвич-техники"
Оптимизация хирургического гемостаза	Дополнительное прошивание "критичных" зон аортальных анастомозов до включения их в кровоток
	Использование биологического клея (аортальные анастомозы, БЦС)
	Использование при необходимости местных гемостатиков (Тахокомб и др.)
	Использование при необходимости местных гемостатиков (Тахокомб и др.)
Кровесберегающие технологии	Предварительный забор аутокрови в объеме 300-500 мл
	Ретроградный аутологичный прайминг перед началом ИК в объеме 800-1000 мл
	Модифицированная ультрафильтрация крови
	Использование аппарата для реинфузии крови ("Cell saver")
Фармакологическая и трансфузионная поддержка	Отмена дезагрегантов, перевод пациентов на парентеральные антикоагулянты (предоперационно)
	Инфузия транексамовой кислоты со скоростью 1-2 мг/кг/ч (интраоперационно)
	Трансфузия эритроцитарной массы, тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы по показаниям (интра- и послеоперационно)
	Трансфузия эритроцитарной массы, тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы по показаниям (интра- и послеоперационно)

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, БЦС — брахиоцефальный ствол.

(26%) и Z3 (72%). Дополнительного расправления стент-графта баллоном не проводилось.

Вариант проксимальной реконструкции аорты зависел от морфологического состояния створок аор-

Таблица 3

Структура выполненных операций при полной реконструкции дуги аорты (n=76)

Вид операции	Количество
Протезирование дуги аорты	18 (23,7%)
Процедура Borst	8 (10,5%)
Имплантация гибридного стент-графта "E-vita open plus"	50 (65,8%)

тального клапана, конфигурации корня аорты (расслоение, аневризма). Наличие измененных синусов, сохраненной структуры створок аортального клапана и выраженной аортальной регургитации было показанием для клапансохраняющей операции — процедуры David (6%). При невозможности выполнить клапансберегающую операцию выполняли процедуру Bentall-DeBono (7,8%). При нормальной конфигурации и функциональном состоянии корня аорты проксимальный аортальный анастомоз формировали на уровне сино-тубулярного соединения. Показанием для протезирования аортального клапана при данной технике проксимальной реконструкции были патологические изменения створок аортального клапана. С целью минимизации времени искусственного кровообращения все сочетанные операции выполняли в процессе согревания пациента (табл. 3, 4).

Все аортальные анастомозы формировали с использованием "сэндвич-техники". Кроме того, выполнялся превентивный гемостаз "сомнительных" зон анастомозов до включения их в кровоток. Каждый аортальный анастомоз, а также анастомоз с брахиоцефальным стволом, сразу после формирования обрабатывались биологическим клеем (BioGlue, CryoLife Inc., США).

Для профилактики геморрагических осложнений всем пациентам за 5-7 дней до операции отменяли прием дезагрегантов. Кроме того, пациенты, получа-

Таблица 4

Структура сочетанных операций у оперированных пациентов

Вид операции	Полудуга (n=90)	Дуга (n=76)	p
ПАК	40 (44,4%)	7 (9,2%)	0,000
АКШ	9 (10%)	8 (10,5%)	0,986
ПАК+АКШ	3 (3,3%)	1 (1,3%)	0,912
Процедура David	10 (11,1%)	0	0,001
Процедура Bentall-DeBono	7 (7,8%)	6 (7,9%)	0,859

Сокращения: ПАК — протезирование аортального клапана, АКШ — аортокоронарное шунтирование.

ющие не прямые оральные антикоагулянты, переводились на парентеральные формы (гепарин, фраксипарин). В течение всей операции пациентам проводили инфузию транексамовой кислоты со скоростью 1-2 мг/кг/ч (средняя доза 1 г). Основанием для переливания препаратов крови являлась потребность пациента в трансфузии. Так, эритроцитарная масса переливалась при снижении уровня гемоглобина менее 90 г/л, восполнение уровня тромбоцитов требовалось при снижении их уровня в крови ниже $60 \cdot 10^9$. Введение свежзамороженной плазмы проводилось до целевого уровня 30 мл/кг.

Дополнительно периоперационно использовались кровесберегающие технологии. Среди которых были: заготовка аутокрови накануне операции, ретроградный аутологичный прайминг перед началом искусственного кровообращения, использование модифицированной ультрафильтрации крови по окончании периода искусственного кровообращения, использование аппарата для реинфузии крови “Cell Saver” (Electa, Didesco, Италия) в течение всей операции.

Заготовка аутокрови осуществлялась по разработанной в клинике методике с использованием гипоксической пробы [9]. В зависимости от полученных результатов определялась возможность заготовки аутокрови с целью её реинфузии в послеоперационном периоде. При высокой толерантности к гипоксии заготовка аутокрови осуществлялась в количестве 10% от объема циркулирующей крови, при средней толерантности — не более 7%, с низкой толерантностью — не более 5%. В среднем, объем заготовленной крови у пациентов с высокой и средней толерантностью составлял 300-500 мл.

Ретроградный аутологичный прайминг, суть которого заключается в замещении объема первичного заполнения резервуара искусственного кровообращения перед его инициацией кровью пациента, проводили по следующей технологии. Предварительно повышали среднее артериальное давление до 80-100 мм рт.ст., используя внутривенное введение адреномиметиков. Затем первичный объем контура искусственного кровообращения медленно вытесняли кровью пациента, а жидкость эвакуировали

наружу. Вытеснение первичного объема из контура артериальной магистрали осуществлялось под действием артериального давления, а кровь из венозной магистрали вытесняли с помощью роликового насоса. Процедура занимала в среднем 5-7 мин.

Модифицированная ультрафильтрация крови выполняется в предложенном в клинике варианте. После остановки искусственного кровообращения приточная магистраль ультрафильтра присоединяется к аортальной канюле, а выводная открывается в ушко правого предсердия. Ультрафильтрацию начинали с включения насоса и доступа крови в ультрафильтр, после этого подавали вакуум к наружной стороне мембраны. Кровь проходила через ультрафильтр со скоростью 100-300 мл/мин. Модифицированную ультрафильтрацию проводили до достижения уровня гематокрита не менее 30%. После чего прекращалась подача вакуума с последующим прекращением подачи крови.

Полученные данные обрабатывались в программе SPSS 17 для Windows (SPSS Inc, США). Непрерывные данные описывали с помощью с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q25-Q75), поскольку анализируемые данные не подчинялись нормальному закону распределения. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина (%). Для сравнения среднего в двух независимых группах использовали U-критерий Mann-Whitney. Различия статистических показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке интраоперационных характеристик были выявлены достоверные различия в группах “полудуга” и “дуга” по времени искусственного кровообращения (130 [102;199] мин против 220 [170;441] мин, $p=0,027$), периоду сердечного ареста (88 [67;134] мин против 149,5 [90;223] мин, $p=0,012$), длительности циркуляторного ареста (16 [13;30] мин против 45 [43;86] мин, $p=0,019$) и продолжительности антеградной перфузии головного мозга (16 [13;30] мин против 56 [47;93] мин, $p=0,021$).

Таблица 5

Послеоперационные данные

Параметры	Полудуга (n=90)	Дуга (n=76)	p
Количество отделяемого по дренажам, мл	350 [192;506]	400 [250;723]	0,729
Реооперации по поводу кровотечения	5 (5,6%)	4 (5,3%)	0,969
Трансфузия ЭМ, дозы	1 [0;2]	3 [2;6]	0,001
Трансфузия СЗП, дозы	3 [0;3]	5 [3;8]	0,000
Трансфузия тромбоконцентрата, дозы	2 [0;2]	3 [2;5]	0,001
Почечная недостаточность (гемодиализ)	1 (1,1%)	17 (22,4%)	0,000
Дыхательная недостаточность (трахеостомия)	5 (5,6%)	20 (26,3%)	0,000
Психоз	7 (7,8%)	10 (13,2%)	0,672
Стойкий неврологический дефицит	0	3 (3,9%)	0,513
30-дневная летальность	3 (3,3%)	7 (9,2%)	0,119

Сокращения: ЭМ — эритроцитарная масса, СЗП — свежемороженая плазма.

В раннем послеоперационном периоде потребность в продленной искусственной вентиляции легких (более 7 сут.) была достоверно выше у пациентов группы “дуга” ($p=0,00001$), как и частота почечных осложнений, требующих проведения нескольких сеансов гемодиализа ($p=0,0002$). Летальность в первые 30 сут. была также выше в группе “дуга” (9,2%) по сравнению с группой “полудуга” (3,3%). Однако данные не имели статистически достоверных различий ($p=0,119$).

Кроме того, в раннем послеоперационном периоде оценивали объем отделяемого по дренажам, который составил 350 [192;506] мл и 400 [250;723] мл в группах “полудуга” и “дуга”, соответственно ($p=0,729$). Частота кровотечений, потребовавших выполнения реоперации, была сопоставима в обеих группах (5,6% против 5,3%, $p=0,969$). В группе “полудуга” показанием для реоперации было кровотечение из мягких тканей, а также губчатого вещества грудины. В группе “дуга” в 1 (1,3%) случае источником кровотечения явилась задняя губа анастомоза с супрааортальными ветвями (островковая техника), в остальных случаях источник кровотечения был выявлен в мягких тканях.

Анализ частоты переливания компонентов крови показал, что пациентам группы “дуга” достоверно чаще требуется трансфузия эритроцитарной массы ($p=0,003$), свежемороженой плазмы ($p=0,0006$), тромбоконцентрата ($p=0,002$) относительно пациентов группы “полудуга” (табл. 5).

Обсуждение

Пациенты с заболеваниями грудной аорты представляют собой тяжелую категорию больных, которым требуется проведение хирургического лечения высокой степени сложности. Подобные операции часто сопровождаются развитием почечной и дыхательной недостаточности [10]. Развитие геморрагиче-

ских осложнений в раннем послеоперационном периоде увеличивает риски развития этих осложнений, а также летального исхода у прооперированных пациентов.

Послеоперационное кровотечение у кардиохирургических пациентов зависит от нескольких причин. Согласно данным литературы, одним из выявленных факторов риска послеоперационных геморрагических осложнений у пациентов с заболеваниями грудной аорты считается гипотермия. Глубокое охлаждение пациента сопровождается увеличением вязкости крови, которая оказывает негативное влияние на тромбоциты, снижая их функцию и сокращая их продолжительность жизни [6]. Известно, что чем ниже температура, тем выше риск развития неконтролируемого кровотечения [11]. Таким образом, соблюдение умеренных температурных режимов (25–28° С) у оперируемых пациентов позволяет сократить степень повреждения тромбоцитарного звена и гемостатического статуса в целом. Более того, умеренная гипотермия не сопровождается увеличением неврологических и висцеральных осложнений по сравнению с глубокой гипотермией [12]. Дополнительным преимуществом умеренной гипотермии является сокращение времени согревания пациента, что позволяет снизить время искусственного кровообращения, который также признан фактором риска кровотечений [7]. С учетом этого, с целью минимизации отрицательного влияния искусственного кровообращения мы выполняем сочетанные операции (протезирование аортального клапана, аортокоронарное шунтирование) в период согревания, а не в период охлаждения.

Одним из главных звеньев профилактики кровотечений в послеоперационном периоде является выполнение тщательного хирургического гемостаза. При формировании любого аортального анастомоза мы всегда используем “сэндвич-технику” для укре-

пления шовной зоны. Кроме этого, дополнительно прошиваем “критичные” зоны аортальных анастомозов до включения их в кровоток. Как указывается в работе Girardi LN, et al. (2014), дополнительно затраченное время на проводимые манипуляции не увеличивают частоту неврологических осложнений и летальности, в то время как игнорирование непосредственного адекватного гемостаза приводит к увеличению частоты реопераций и трансфузий компонентов крови [13]. Дополнительно мы обрабатываем аортальные анастомозы биологическим клеем для предотвращения кровотечения из проколов. Несмотря на опубликованные данные о возможном воспалительно-некротическом изменении стенки аорты в результате воздействия на неё компонентов клея, ведущее к развитию расслоения аорты и псевдоаневризм аортальных анастомозов [3], мы не выявили ни одного случая подобных осложнений. В ряде случаев для достижения полного гемостаза мы используем местное гемостатическое средство “Тахокомб” (Takeda Pharmaceutical Company Limited, Япония), которое считается эффективным средством в достижении окончательного гемостаза и, одновременно с этим, позволяет достоверно сократить время его достижения [14].

Развитие кровесберегающих технологий в хирургии продиктовано рядом факторов, в числе которых минимизация переливания донорской крови. Известно, что переливание компонентов донорской крови сопровождается развитием респираторных, инфекционных, почечных и других осложнений, частота которых может достигать 53,6% [1, 15]. Более того, переливание одной дозы эритроцитарной массы увеличивает риск летальности на 0,25% [4]. С учетом этого, минимизация донорских гемо- и плазматрансфузий является крайне актуальной клинической задачей. В нашей клинике мы используем методику заготовки аутокрови, основанную на результатах гипоксических проб у пациентов [9]. Такой подход, в большинстве случаев, позволяет обеспечить забор аутокрови в объеме 300-500 мл, что является достаточным для компенсации физиологических потребностей организма в раннем послеоперационном периоде и в ряде случаев позволяет полностью отказаться от трансфузии донорской крови.

Согласно протоколу, кровесберегающие технологии на предоперационном этапе дополняются интраоперационными. К одной из таких технологий относят ретроградный аутологичный прайминг. Эта технология позволяет уменьшить степень гемодилюции, повысить уровень гемоглобина и гематокрита в крови и достоверно снизить объем и частоту переливания компонентов крови [16]. Кроме того, по завершении периода искусственного кровообращения у ряда пациентов применяется технология модифицированной ультрафильтрации, целью которой является не только

элиминация воспалительных компонентов из русла, но также удаление излишней жидкости из организма. Положительный эффект контроля объема циркулирующей крови, кроме прочего, позволяет уменьшить гемодилюцию и увеличить уровень гемоглобина, что, в конечном итоге, позволяет сократить потребность в переливании компонентов крови [17]. Применяемый в нашей клинике вариант проведения модифицированной ультрафильтрации отличается от классической модели Naik-Elliott расположением ультрафильтра в контуре искусственного кровообращения. Проводимая методика ультрафильтрации сразу после окончания периода искусственного кровообращения позволяет под контролем гемоконцентрационных и гемодинамических показателей произвести оптимальную коррекцию гемогидробаланса (целевой уровень гематокрита не менее 30%) [18].

Также на интраоперационном этапе мы уделяем большое значение сбору излившейся в рану крови в аппарат для реинфузии крови (“Cell saver” (Dideco, Италия)). Как и другие авторы, считаем, что для операций, проводимых на грудной аорте, его использование является обязательным условием [19]. Применение такого аппарата позволяет реинфузировать больному до 75% теряемой крови, что вносит немалый вклад в сокращение трансфузии донорской крови и положительно отражается на сокращении послеоперационных осложнений и летальности [18].

С учетом данных литературы, мы считаем, что следование предлагаемому протоколу позволяет обеспечивать эффективную профилактику геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде. Однако, несмотря на проводимые мероприятия, полное исключение эпизодов послеоперационного кровотечения вряд ли возможно. По нашему мнению, кровотечение, не поддающееся консервативному лечению, требует реоперации в течение первых 6 ч, поскольку пролонгация повторного вмешательства на период более 12 ч ассоциирована с большими объемами переливания аллогенной крови [4]. Существуют данные, что повторное вмешательство по поводу кровотечения сопряжено со значительно меньшим риском смертности по сравнению с консервативными методами лечения, включающей трансфузию компонентов донорской крови (3% против 16%) [20]. С учетом этого, поместив на чашу весов аргументы “за” и “против” в вопросе реоперации в ранние часы, мы придерживаемся тезиса “любые сомнения в пользу активной тактики”. Так, согласно нашей стратегии, поступление крови по дренажным трубкам на фоне адекватной гемостатической терапии в объеме 600 мл и более в первые 6 ч, а также выявление темпа кровотечения, превышающего объем более 100 мл/ч (или одномоментная кровопотеря) являются показаниями для ревизии послеоперационной раны. Таким образом, в случаях после-

операционного кровотечения менее продолжительный период наблюдения позволяет снизить объем кровопотери, сократить необходимость переливания крови и, как следствие, положительным образом повлиять на исход оперированных больных.

Заключение

Частота геморрагических осложнений, потребовавших реоперации у пациентов с полностью или частично реконструированной дугой аорты,

не имеет достоверных различий при использовании протокола профилактики геморрагических осложнений, что позволяет обеспечить приемлемую частоту эпизодов кровотечения и ассоциированных с ними реопераций в раннем послеоперационном периоде.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K, et al. Bloodless cardiac surgery is associated with decreased morbidity and mortality. *Card Surg.* 2007;22:373-8. doi: 10.1111/j.1540-8191.2007.00428.x.
- Zindovic I, Sjogren O, Bjursten P, et al. Predictors and impact of massive bleeding in acute type A aortic dissection. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2017;24:498-505. doi: 10.1093/icvts/ivw425.
- Ma W-G, Ziganshin BA, Guo C-F, et al. Does BioGlue contribute to anastomotic pseudoaneurysm after thoracic aortic surgery? *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2491-7. doi: 10.21037/jtd.2017.06.120.
- Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, et al. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1557-62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.114.
- Liu Y, Han L, Li J, et al. Consumption coagulopathy in acute aortic dissection: principles of management. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2017;12:50. doi: 10.1186/s13019-017-0613-5.
- Van Poucke S, Stevens K, Marcus AE, et al. Hypothermia: effects on platelet function and Hemostasis. *Thrombosis Journal.* 2014;12:31. doi: 10.1186/s12959-014-0031-z.
- Fröjd V, Jeppsson A. Reexploration for bleeding and its association with mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):109-17. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.006.
- Kozlov BN, Panfilov DS, Kuznetsov MS, et al. Antegrade unilateral perfusion of the brain through the brachiocephalic trunk during operations on the aortic arch. *Angiology and vascular surgery.* 2016;22(1):195-7. (In Russ.) Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Кузнецов М.С., и др. Антеградная унilaterальная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях на дуге аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(1):195-7.
- Podoksenov YuK, Svirko YuS, Shipulin VM. Method of preoperative preparation of autoblood in cardiosurgical patients. *Pathology of blood circulation and cardiosurgery.* 2006;1:36-9. (In Russ.) Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Шипулин В.М. Способ предоперационной заготовки аутокрови у кардиохирургических больных. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2006;1:36-9.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
- Keenan JE, Wang H, Gulack BC, et al. Does moderate hypothermia really carry less bleeding risk than deep hypothermia for circulatory arrest? A propensity-matched comparison in hemiarach replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(6):1559-69. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.08.014.
- Leshnower BG, Thourani VH, Halkos ME, et al. Moderate versus deep hypothermia with unilateral selective antegrade cerebral perfusion for acute type A dissection. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(5):1563-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.032.
- Girardi LN, Shavlade N, Sedrakyan A, et al. Safety and efficacy of retrograde cerebral perfusion as an adjunct for cerebral protection during surgery on the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:2927-33. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.024.
- Ignatiev IM, Moiseyev SV. The use of tachocomb in cardiovascular surgery. *Angiology and vascular surgery.* 2017;23(3):173-6. (In Russ.) Игнатьев И.М., Моисеев С.В. Применение препарата тахокомб в сердечно-сосудистой хирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2017;23(3):173-6. doi: 10.17116/kardio20169582-86.
- Smith D, Grossi EA, Balsam LB, et al. The impact of a blood conservation program in complex aortic surgery. *Aorta.* 2013;1(4):219-26. doi: 10.12945/j.aorta.2013.13-035.
- Sun P, Ji B, Sun Y, et al. Effects of retrograde autologous priming on blood transfusion and clinical outcomes in adults: a meta-analysis. *Perfusion.* 2013;28(3):238-43. doi: 10.1177/0267659112474861.
- Khubulava GG, Marchenko SP, Dubova EV, et al. The role of modified ultrafiltration in reducing the systemic manifestation of inflammation in cardiac surgery. *Pediatrician.* 2016;7(1):106-10. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Дубова Е.В., и др. Роль модифицированной ультрафильтрации в уменьшении системных проявлений воспаления в кардиохирургии. *Педиатр.* 2016;7(1):106-10. doi: 10.17816/PED71106-110.
- Shipulin VM, Podoksenov YuK, Svirko YuS. Blood-saving in cardiosurgery. *Tomsk: STT.* 2010. p. 160. (In Russ.) Шипулин В.М., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С. Кровосбережение в кардиохирургии. *Томск: STT.* 2010. с. 160.
- Cohn LH. Cardiac surgery in the adult. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008. p. 1704.
- Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesthesia & analgesia.* 2009;108(6):1741-6. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a2a696.

Хирургические аспекты и непосредственные результаты одноцентрового проспективного регистра транскатетерной имплантации протеза аортального клапана

Прохорихин А. А., Таркова А. А., Зубарев Д. Д., Фартаков Е. И., Малаев Д. У., Бойков А. А., Каменская О. В., Кретов Е. И.

Цель. Оценить непосредственные результаты транскатетерной имплантации протеза аортального клапана (ТИАК) у пациентов с симптомным стенозом аортального клапана в рутинной клинической практике.

Материал и методы. С 2015 по 2018 гг. на базе НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина в проспективный регистр больных, перенесших ТИАК, был включен 191 пациент. Для анализа пациенты были разделены в группы низкого хирургического (EuroSCORE II <4%) — 137 пациентов, и повышенного хирургического риска (EuroSCORE II >4%) — 54 пациента. На госпитальном этапе оценивалась частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА)), а также частота имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Результаты. В послеоперационном периоде наблюдались: кардиальная смерть — в 3 (2,2%) и 2 (3,7%) случаях в группах низкого и повышенного риска, нефатальный инсульт/ТИА — в 7 (5,1%) и 2 (3,7%) случаях. Частота комбинированной конечной точки составила 10 (7,3%) и 4 (7,4%), соответственно ($p > 0,999$, 95% ДИ). За время госпитализации случаев нефатального инфаркта в группах исследования зарегистрировано не было. Частота имплантации постоянного ЭКС вследствие развившейся полной атриовентрикулярной блокады составила 10,9% и 13%, соответственно.

Заключение. В данном проспективном регистре продемонстрированы хорошие непосредственные результаты ТИАК у пациентов с разными степенями хирургического риска. Относительная частота летальности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта/ТИА и имплантации ЭКС достоверно не различалась в группах низкого и повышенного хирургического риска.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):77–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-77-82>

Ключевые слова: аортальный стеноз, ТИАК, транскатетерный протез.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (17-75-30009).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Прохорихин А. А. * — стажер-исследователь Центра интервенционной кардиологии, аспирант по специальности "Сердечно-сосудистая хирургия", ORCID: 0000-0002-3247-8290, Таркова А. А. — к.м.н., н.с. Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4291-6047, Зубарев Д. Д. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-4291-6047, Фартаков Е. И. — ординатор по специальности "Рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение", ORCID: 0000-0002-1847-7291, Малаев Д. У. — аспирант по специальности "Сердечно-сосудистая хирургия", ORCID: 0000-0001-6032-788X, Бойков А. А. — аспирант по специальности "Сердечно-сосудистая хирургия", ORCID: 0000-0002-3129-5572, Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Кретов Е. И. — к.м.н., в.н.с. Центра интервенционной кардиологии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-7109-9074.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a_prohorikhin@meshalkin.ru

АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, Ао — аорта, АоК — аортальный клапан, АС — стеноз аортального клапана, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТИАК — транскатетерная имплантация (протеза) аортального клапана, ХИАК — хирургическая имплантация (протеза) аортального клапана, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Рукопись получена 22.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

Surgical aspects and results of a single-center prospective register of transcatheter aortic valve implantation

Prokhorikhin A. A., Tarkova A. A., Zubarev D. D., Fartakov E. I., Malaev D. U., Boykov A. A., Kamenskaya O. V., Kretov E. I.

Aim. To assess the results of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with symptomatic aortic valve stenosis in routine clinical practice

Material and methods. From 2015 to 2018 based on the Meshalkin National Medical Research Center in the prospective register of patients undergoing TAVI, 191 patients were included. The patients were divided into low surgical risk group (EuroSCORE II <4%) — 137 patients, and increased surgical risk group (EuroSCORE II >4%) — 54 patients. We defined incidence of serious adverse cardiovascular events (all-cause death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke/transient ischemic attack (TIA)), as well as the incidence of permanent pacemaker implantation (PPI).

Results. In the postoperative period, cardiac death was observed in 3 (2,2%) and 2 (3,7%) cases in the low-risk and high-risk groups, non-fatal stroke/TIA — in 7 (5,1%) and 2 (3,7%) cases. The frequency of the composite endpoint was 10 (7,3%) and 4 (7,4%), respectively ($p > 0,999$). During the hospitalization non-fatal myocardial infarction cases in the groups were not registered. The incidence of PPI due to the complete atrioventricular block was 10,9% and 13%, respectively.

Conclusion. This prospective register demonstrates good results of TAVI in patients with different surgical risk. Relative frequency of lethality, non-fatal myocardial

infarction, non-fatal stroke/TIA and PPI did not differ significantly in the low and high surgical risk groups.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):77–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-77-82>

Key words: aortic valve stenosis, TAVI, transcatheter prosthesis.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (17-75-30009).

Meshalkin National Research Medical Center of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia.

Prokhorikhin A. A. ORCID: 0000-0002-3247-8290, Tarkova A. A. ORCID: 0000-0002-4291-6047, Zubarev D. D. ORCID: 0000-0002-4291-6047, Fartakov E. I.

ORCID: 0000-0002-1847-7291, Malaev D. U. ORCID: 0000-0001-6032-788X, Boykov A. A. ORCID: 0000-0002-3129-5572, Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Kretov E. I. ORCID: 0000-0002-7109-9074.

Received: 22.10.2018 Revision Received: 06.11.2018 Accepted: 13.11.2018

Ни для кого не секрет, что стеноз (АС) аортального клапана (АоК) является самой распространенной формой клапанной патологии сердца у взрослого населения. Встречаемость АС увеличивается с возрастом, достигая 5% у населения в возрасте 75 лет и старше [1].

Лечение пациентов с АС зависит от точности диагностики причины и стадии заболевания: так, для пациентов с выраженным АС первым и единственным вариантом лечения долгое время оставалась хирургическая имплантация протеза АоК (ХИАК) [2]. Интраоперационная летальность при таком варианте лечения может оставаться на достаточно низком уровне у пациентов незначительного или промежуточного хирургического риска, чего нельзя сказать о пациентах высокого риска, составляющих приблизительно 40% от всей популяции с выраженным АС.

Впервые выполненная в 2002г [3], процедура транскатетерной имплантации протеза АоК (ТИАК) стала весомой альтернативой хирургическому лечению АС. Сочетание миниинвазивности и отсутствия необходимости в искусственном кровообращении позволило сначала внедрить данную технологию протезирования АоК у хирургически неоперабельных пациентов, а затем уже составить конкуренцию ХИАК у пациентов высокого и промежуточного риска. За последние 10 лет в мире проведено более 400 тыс. процедур ТИАК, а рост количества выполняемых операций достигает 40% в год [4].

В России процедура ТИАК в клиническую практику внедрена относительно недавно. История выполнения подобных операций берет начало в 2010г, когда в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” были выполнены первые успешные операции трансфеморальной и трансапикальной имплантации протезов пяти пациентам с критическим АС. За прошедшие 7 лет было выполнено более 1 тыс. процедур ТИАК, однако реальная потребность в такого рода вмешательствах значительно выше. Это обусловлено в первую очередь высокой стоимостью транскатетерных протезов и систем их доставки. Тем не менее, в последние пару лет в России сохраняется положительный тренд по увеличению количества проводимых чрескожных протезирований АоК, равно как и числа центров, выполняющих подобные вмешательства [5].

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина является

крупнейшим российским учреждением, выполняющим полный спектр кардиохирургических и эндоваскулярных вмешательств. За 2015–2018гг нами собран значительный опыт проведения ТИАК, непосредственными результатами которых мы хотим поделиться в данной публикации.

Материал и методы

Данное исследование — действующий проспективный регистр пациентов, перенесших ТИАК. В регистр включаются все пациенты, которым проведена ТИАК на базе НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина, подписавшие информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Отбор пациентов и процедура ТИАК. Показания к хирургическому лечению аортального порока определялись в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [6]. Так, основными критериями стали наличие тяжелой формы симптомного АС и средний градиент давления между левым желудочком (ЛЖ) и восходящей аортой (Ао) не менее 40 мм рт.ст. Хирургический риск процедуры определялся на основании шкалы European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) (калькулятор <http://www.euroscore.org/calc.html>). Помимо пациентов высокого риска (EuroSCORE II >4%), в исследование включались пациенты низкого хирургического риска при условии относительных противопоказаний к хирургическому лечению либо отказе от открытого хирургического вмешательства. Наличие функционально бicuspidального АоК не являлось критерием исключения из регистра.

Для верификации диагноза и оценки состояния артерий, через которые производится доставка протеза, до хирургического вмешательства была выполнена мультиспиральная компьютерная томография сердца, Ао и артерий нижних конечностей, эхокардиография; при наличии конкурирующей обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), пациентам предварительно выполнялось чрескожное коронарное вмешательство со стентированием пораженных артерий.

Процедура ТИАК выполнялась следующим образом — после премедикации с помощью не менее 100 мг ацетилсалициловой кислоты и не менее 75 мг блокатора рецепторов P2Y₁₂, устанавливался временный эндокардиальный электрод для кардиостимуля-

Таблица 1

Клинико-демографические данные пациентов

Параметр		Группа низкого хирургического риска EuroScore II <4%	Группа повышенного хирургического риска EuroScore II >4%	p-value
Количество пациентов, n		137	54	n/a
Возраст, Ср (СО)		74±6,9	75,4±6,7	0,2112
Мужчины, n (%)		54 (39,4%)	19 (35,2%)	0,6233
Индекс массы тела, М (Q1:Q3)		29,7 (26,2:34)	31,2 (27,4:33,8)	0,5115
Факторы риска				
Функциональный класс ХСН по классификации NYHA, n (%)	II	17 (12,4%)	5 (9,3%)	0,6232
	III	119 (86,9%)	49 (90,7%)	0,6227
	IV	1 (0,7%)	0	>0,999
Артериальная гипертензия, n (%)		127 (92,7%)	51 (94,4%)	>0,999
Сахарный диабет, n (%)		31 (22,6%)	28 (51,9%)	0,0002
Хронические заболевания легких, требующие применения бронходилатирующих/гормональных препаратов, n (%)		16 (11,7%)	11 (20,4%)	0,0001
Нарушение ритма сердца, n (%)		25 (18,2%)	12 (22,2%)	0,5459
Заболевание периферических артерий, n (%)		20 (14,6%)	25 (46,3%)	0,0001
Кардиохирургическое вмешательство в анамнезе, n (%)		4 (2,9%)	15 (27,8%)	0,0001
ТИА/ОНМК в анамнезе, n (%)		15 (10,9%)	9 (19,7%)	0,3329
СКФ, М (Q1:Q3)		66,1 (55,6:81,0)	49,1 (42,6:57,4)	0,0001
Показатель EuroScore II, %, М (Q1:Q3)		2,39 (1,91:3,07)	5,81 (4,99:8,10)	0,0001

ции. Далее выполнялся операционный доступ к артериальному руслу — при трансфеморальном доступе под местной анестезией и флюороскопическим контролем выполнялась пункция общей бедренной артерии; трансаортальный доступ выполнялся под общей анестезией из правосторонней миниторакотомии. Далее, после внутриартериального введения гепарина из расчета 100 МЕ/кг и поддержании активированного времени свертывания не ниже 250 сек. выполнялась последовательная катетеризация левого желудочка с заменой на супержесткий проводник (Amplatz Super Stiff или Lunderquist). В некоторых случаях в качестве средства оптимизации последующего раскрытия протеза выполнялась баллонная вальвулопластика нативного АоК. После подготовительного этапа выполнялась непосредственное заведение и имплантация протеза АоК под флюороскопическим контролем. Во всех случаях доставка протеза осуществлялась через интродьюсер 18 Fr. Этап непосредственной имплантации проводился при кардиостимуляции с частотой не менее 150 уд./мин. Определение успеха имплантации производилось посредством аортографии с оценкой степени остаточной регургитации, а также на основании соотношения кривых прямого систолического и диастолического артериального давления. При наличии значимой остаточной регургитации, либо при недостаточной с точки зрения оператора степени раскрытия протеза, производилась его постдилатация баллонным катетером. После процедуры пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия в течение 6 мес.

Конечные точки исследования. В качестве основных параметров непосредственных результатов на госпитальном этапе оценивались частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА)), частота имплантации постоянного искусственного водителя ритма вследствие развившейся атриовентрикулярной (АВ)-блокады. Также оценивались функциональные показатели эхокардиографии АоК (пиковый/средний градиент давления ЛЖ/Ао, степень аортальной регургитации).

Статистический анализ. Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения либо медианы и интерквартильного размаха (М (Q₁; Q₃)), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Межгрупповые сравнения количественных переменных выполнялись с помощью теста Стьюдента для несвязанных выборок или теста Манна-Уитни. Бинарные качественные признаки сравнивались с применением точного теста Фишера. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%. Все анализы были выполнены с применением языка статистического программирования R (R CoreTeam, 2016).

Результаты

В период с января 2015г по август 2018г на базе НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина в регистр был включен 191 пациент с выраженным симптомным АС, которым проведена процедура ТИАК; большин-

Таблица 2

Данные инструментального обследования

Параметр	Группа низкого хирургического риска EuroScore II <4%, n=137	Группа повышенного хирургического риска EuroScore II >4%, n=54	p-value
Данные ЭхоКГ			
Градиент давления ЛЖ/Ао, пиковый, мм рт.ст., М (Q1:Q3)	95,3 (81,4;112,0)	88,0 (72,4;106,5)	0,2411
Градиент давления ЛЖ/Ао, средний, мм рт.ст., М (Q1:Q3)	55 (46,0;66,3)	49,5 (44,1;64,5)	0,3532
Аортальная регургитация, п (%)	1 ст	39 (72,2%)	0,4934
	2-3 ст	5 (9,3%)	0,2564
Фракция выброса, %, М (Q1:Q3)	61 (52;67)	56 (38;65)	0,0073
Трехстворчатая морфология АоК, п (%)	127 (92,7%)	53 (98,1%)	0,1851
Данные МСКТ			
Периметр фиброзного кольца, мм, М (Q1:Q3)	74,9 (70,7;80,2)	74,8 (71,4;80,8)	0,9544
Диаметр фиброзного кольца, мм, М (Q1:Q3)	20,8 (19,3;22,4)	20,9 (19,3;22,1)	0,7060
Диаметр синотубулярного соединения, мм, М (Q1:Q3)	27,6 (25,6;29,9)	28,0 (26,4;29,9)	0,8761

Сокращения: ЭхоКГ — эхокардиография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Таблица 3

Интра- и послеоперационные данные

	Группа низкого хирургического риска EuroScore II <4%, n=137	Группа повышенного хирургического риска EuroScore II >4%, n=54	p-value
Трансфеморальный операционный доступ, п (%)	131 (95,6%)	50 (92,6%)	0,4725
Диаметр имплантированного протеза, мм, М (Q1:Q3)	29 (26;29)	29 (26;29)	0,3490
Градиент давления ЛЖ/Ао, пиковый, мм рт.ст., М (Q1:Q3)	16 (11;22)	14 (10;20)	0,2547
Градиент давления ЛЖ/Ао, средний, мм рт.ст., М (Q1:Q3)	8 (5,3;11)	7,6 (5;10,8)	0,2429
Аортальная регургитация, п (%)	1 ст	32 (59,3%)	0,3370
	2-3 ст	1 (1,9%)	>0,999

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, Ао — аорта.

Таблица 4

Интраоперационные и внутригоспитальные осложнения

	Группа низкого хирургического риска EuroScore II <4%, n=137	Группа повышенного хирургического риска EuroScore II >4%, n=54	p-value
Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, п (%)	10 (7,3%)	4 (7,4%)	>0,999
— Смерть, п (%)	3 (2,2%)	2 (3,7%)	0,6226
— Нефатальный ИМ, п (%)	0	0	>0,999
— Нефатальный инсульт/ТИА, п (%)	7 (5,1%)	2 (3,7%)	>0,999
Имплантация ЭКС, п (%)	15 (10,9%)	7 (13%)	0,8016

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЭКС — электрокардиостимулятор.

ство — женщины. Среди факторов риска были выделены значимые для планирования ТИАК данные анамнеза: степень артериальной гипертензии и функциональный класс сердечной недостаточности, наличие сахарного диабета и нарушений ритма сердца, перенесенные вмешательства на сердце и случаи нарушения мозгового кровообращения (табл. 1).

Особое внимание в данном исследовании было уделено расчету риска оперативного вмешательства согласно шкале EuroScore II. На основании расчета данного показателя пациенты были разделены на группы низкого и повышенного хирургического риска. Дальнейшие сравнения в исследовании производились между этими группами.

Отдельно оценивались показатели гемодинамики: фракция выброса, средний и пиковый градиент ЛЖ/Ао, функциональность клапана (би-/трикуспидальный). В группах исследования достоверных различий по этим показателям не отмечено (табл. 2).

ТИАК проводилась в плановом порядке у всех пациентов. Основным операционным доступом являлся пункционный трансфеморальный доступ. Всем пациентам имплантировался самораскрывающийся тип транскатетерного протеза АоК, в подавляющем большинстве случаев (96%) был имплантирован клапан CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), в 3 случаях использовалось устройство Lotus (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA) и в 5 слу-

чаях — “МедЛаб-КТ” (МедИнж, Пенза). Размеры имплантируемых устройств в группах достоверно не различались.

Интраоперационно в 1 случае в группе низкого риска непосредственно после имплантации протеза возникла перфорация стенки ЛЖ с развитием гемоперикарда, что потребовало торакотомии с последующим ушиванием дефекта.

Показатели пикового и среднего градиента на АоК в послеоперационном периоде составили 16 (11:22) и 14 (10:20) мм рт.ст., 8 (5,3:11) и 7,6 (5:10,8) мм рт.ст., соответственно. Помимо снижения градиента, в обеих группах также наблюдалось снижение частоты аортальной регургитации (табл. 3).

Среди послеоперационных осложнений (табл. 4) на госпитальном этапе наблюдались: кардиальная смерть — в 3 (2,2%) и 2 (3,7%) случаях в группах низкого и повышенного риска, нефатальный инсульт/ТИА — в 7 (5,1%) и 2 (3,7%) случаях. За время госпитализации случаев нефатального инфаркта в группах исследования зарегистрировано не было. Частота имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) вследствие развившейся полной АВ-блокады составила 10,9% и 13%, соответственно.

Обсуждение

За последнее десятилетие процедура ТИАК стала реальной альтернативой открытому хирургическому лечению АС. Первым стало исследование PARTNER, показавшее лучшую выживаемость у пациентов, перенесших ТИАК по сравнению с медикаментозной терапией у неоперабельных пациентов и в сравнении с ХИАК у пациентов высокого хирургического риска [7]. С этого началось массовое внедрение ТИАК в широкую хирургическую практику.

После достижения 100 тысяч имплантаций по всему миру, перед новым методом лечения встал вопрос расширения показаний. Ответом на это стали результаты таких рандомизированных исследований, как PARTNER II, SURTAVI и NOTION, а также крупнейшего европейского регистра OBSERVANT, доказавших не меньшую эффективность и безопасность ТИАК в сравнении с ХИАК у пациентов промежуточного хирургического риска [8-11].

Сейчас в мире проводятся рандомизированные исследования PARTNER 3 и NOTION 2 (ClinicalTrials IDs: NCT02675114 и NCT02825134), которые ставят своей целью доказательство сопоставимости результатов ТИАК и ХИАК у пациентов низкого риска. Ввиду данных обстоятельств, сравнение результатов ТИАК у пациентов низкого и высокого хирургического риска в рутинной клинической практике также представляет большой интерес.

Представленные данные одноцентрового регистра демонстрируют хорошие непосредственные результаты ТИАК у пациентов как с высоким, так и низким

хирургическим риском послеоперационной летальности.

Так, летальность за время госпитализации наблюдалась в 3 (2,2%) случаях в группе низкого и в 2 (3,7%) (95% ДИ, $p=0,2411$) случаях в группе повышенного риска. В одном случае смерть наступила в результате острой окклюзии ствола левой коронарной артерии кальцификатом левой створки нативного АоК после имплантации протеза. Примечательно, что в данном случае перед имплантацией протеза как раз проводилась преддилатация АоК с целью выявления возможной обструкции коронарных артерий, к сожалению, с отрицательным результатом. В другом случае, в раннем послеоперационном периоде у пациента возник гангренозный холецистит, что привело к развитию сепсиса и полиорганной недостаточности, несмотря на проводимую агрессивную антибактериальную терапию. В 2 случаях пациенты погибли от возникновения острой левожелудочковой недостаточности на разных этапах послеоперационного периода госпитализации.

В последнем случае смерть пациентки наступила в результате разрыва Ао и межжелудочковой перегородки при постдилатации имплантированного протеза. В данном случае хирурги имели дело с крайне кальцинированной Ао и створками, в результате чего даже после соответствующей преддилатации протез оставался недораскрытым, провоцируя значительный паравальвулярный и центральный сброс с соответствующим ухудшением гемодинамики. Постдилатация выполнялась баллоном, не превышающим средний диаметр фиброзного кольца, однако этого хватило для разрыва Ао с практически отсутствующими эластическими свойствами.

Тем не менее, летальность, равно как другие параметры безопасности, достоверно не различалась между группами ТИАК низкого и повышенного хирургического риска. Это коррелирует с результатами национальных регистров. Так, во французском регистре PMSI, включившем 1332 пациента, частота летальных исходов на госпитальном этапе составила 7,9% [12]. В регистре Swiss TAVI данный показатель составил 4,8% [13]. Различия в летальности могут объясняться как характеристикой пациентов (сопутствующая патология и так называемый индекс “дряхлости”), так и особенностями процедуры (операционный доступ, тип имплантируемого протеза).

Также большой вклад в послеоперационную летальность вносят возникновение ишемических событий головного мозга в интра- и раннем послеоперационном периоде, степень аортальной регургитации и развитие АВ-блокады. В нашем регистре частота развития данных событий относительно мала и не различается между группами низкого и повышенного хирургического риска. Нет достоверной разницы и относительно комбинированной конеч-

ной точки, использующейся в такого рода исследованиях [14]. Мы считаем, что это стало результатом достаточного опыта в выполнении подобного рода вмешательств. В действительности, как показал опыт клиники Мейо (США), непосредственные результаты вмешательств становятся лучше при ежегодном объеме выполнения ТИАК не менее 30 случаев [15]. В нашем центре ежегодно выполняется порядка 50 случаев.

Ограничения. Основным ограничением исследования является относительно малое число пациентов и одноцентровой характер исследования. Тем не менее, наш центр представляет второй по величине опыт ТИАК в России, уступая по объему только НМИЦ кардиологии [6].

Литература/References

1. Thaden JJ, Nkomo VI, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:565-71. doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:e521-643. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
3. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous Transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106:3006-8. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
4. Kourkovelis P, Spargias K, Hahalis G. TAVR in 2017 — What we know? What to expect? *Journal of Geriatric Cardiology: JGC.* 2018;15(1):55-60. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.005.
5. Alekhan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, et al. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian federation (2017). *Endovascular surgery.* 2018;5(2):93-240. (in Russ). Алекхан Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. и др. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия.* 2018; 5(2):93-240. doi:10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2012;42(4):S1-S44. doi:10.1093/ejcts/ezs455.
7. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366:1686-95. doi:10.1056/NEJMoa1200384.
8. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-31. doi:10.1056/NEJMoa1700456.
10. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2184-94. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.014.
11. Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P, et al. 1-year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: results from the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:804-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.013.
12. Armoiry X, Obadia J-F, Lung B, et al. Clinical outcomes and direct costs after transcatheter aortic valve implantation in French centres: a longitudinal study of 1332 patients using a national database. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2016;23(6):883-8. doi:10.1093/icvts/ivw278.
13. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(5):432-43. doi:10.21037/acs.2017.09.10.
14. Amabile N, Ramadan R, Ghostine S, et al. Early and mid-term cardiovascular outcomes following TAVI: Impact of pre-procedural transvalvular gradient. *International Journal of Cardiology.* 2013 Aug 10;167(3):687-92. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.066.
15. Alli OO, Booker JD, Lennon RJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation: assessing the learning curve. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2012;5(1):72-9. doi:10.1016/j.jcin.2011.09.014.

Заключение

В данном проспективном регистре продемонстрированы хорошие непосредственные результаты ТИАК у пациентов с разными степенями хирургического риска. Относительная частота летальности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта/ТИА и имплантации ЭКС достоверно не различалась в группах низкого и повышенного хирургического риска.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (17-75-30009).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани реципиентов с сохранной функцией и кальциевой дегенерацией биопротезов клапанов сердца

Рутковская Н. В.¹, Стасев А. Н.¹, Кондюкова Н. В.¹, Кузьмина О. К.¹, Фанасков В. Б.², Барбараш Л. С.¹

Цель. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) реципиентов с кальциевой дегенерацией и сохранным морфофункциональным состоянием биопротезов (БП) клапанов сердца.

Материал и методы. Группы сравнения составили больные со структурными дисфункциями БП, ассоциированными с кальцификацией ксеноматериала, подтверждённой данными световой и электронной микроскопии (I группа, n=22) и пациенты с нормальным функциональным состоянием имплантированных клапанов согласно результатам эхокардиографических исследований (II группа, n=48). МПКТ оценивали методом двухэнергетической абсорбциометрии по абсолютному количеству минерализованной кости и показателям Т-критерия.

Результаты. При интерпретации Т-критерия шейки бедра выраженность остеопенического синдрома преобладала у лиц с кальциевой дегенерацией БП (-1,83 [-2,66; -1,25] в I группе против -1,47 [-2,51; -0,86] во II, p=0,055). При этом, средние значения данного показателя у больных с развитием кальций-ассоциированных дисфункций БП в первые четыре года после хирургической коррекции пороков достигали диагностических критериев остеопороза (-2,73 [-3,40; -2,09] против -1,67 [-2,92; -0,42], p>0,05).

По результатам абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника наихудшие показатели T-score также зафиксированы у реципиентов с кальцификацией БП на протяжении первых четырех лет наблюдения (-1,75 [-1,83; -1,43] против -0,81 [-0,96; -0,66] у лиц без признаков кальциноза, p=0,021).

Состояние МПКТ является отражением физиологических или патологических процессов перераспределения кальция в организме. Существование патогенетических параллелей между активностью процессов костной резорбции и кальцификацией элементов сердечно-сосудистой системы позволяет рассматривать остеопению и патологическую минерализацию мягких тканей в рамках единого континуума. Результаты представленной работы, в свою очередь, свидетельствуют об определяющем значении выраженности проявлений остеопенического синдрома в развитии "ранней" кальциевой дегенерации БП.

Заключение. Расширение представлений о механизмах и процессах, составляющих патогенетическую основу минерализации, позволит определить

эффективные стратегии управления риском кальций-ассоциированных дисфункций БП.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):83–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-83-88>

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, кальцификация, дисфункции, остеопения.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГАУЗ КО Областной клинический госпиталь для ветеранов войн, Кемерово, Россия.

Рутковская Н. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, ORCID: 0000-0002-8829-0481, Стасев А. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Кондюкова Н. В. — м.н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, ORCID: 0000-0002-3416-1860, Кузьмина О. К. — м.н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, ORCID: 0000-0002-0154-323X, Фанасков В. Б. — зав. рентгенологическим отделением, ORCID: 0000-0002-0714-1100, Барбараш Л. С. — академик РАН, д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0001-6981-9661.

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

БП — биологический протез, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.05.2018

Рецензия получена 25.06.2018

Принята к публикации 02.07.2018

Comparative assessment of bone mineral density in recipients with preserved function and calcium degeneration of heart valve bioprotheses

Rutkovskaya N. V.¹, Stasev A. N.¹, Kondyukova N. V.¹, Kuzmina O. K.¹, Fanaskov V. B.², Barbarash L. P.¹

Aim. To study a bone mineral density (BMD) in recipients with calcium degeneration and preserved morphofunctional state of heart valve bioprotheses (BP).

Material and methods. The experimental groups included the patients with structural dysfunctions of BP associated with the calcification of the xenomaterial, confirmed by light and electron microscopy data (group I, n=22) and the patients with normal functional state of the implanted valves according to the results of echocardiographic tests (group II, n=48). BMD was assessed by dual energy absorptiometry in the absolute count of mineralized bone and indicators of T-test.

Results. When interpreting the T-test of a femoral neck the severity of osteopenic syndrome prevailed in patients with calcium degeneration of BP (-1,83 [-2,66; -1,25] in group I vs -1,47 [-2,51; -0,86] in group II, p=0,055). At that the mean values of this indicator in patients with the development of calcium-associated BP dysfunctions in the first four years after a surgical correction of the defects reached the diagnostic criteria of the osteoporosis (-2,73 [-3,40; -2,09] vs -1,67 [-2,92; -0,42], p>0,05).

According to the result of absorptiometry of the lumbar spine the worst T-score indicators were also recorded in recipients with the calcification of BP within the first four years of follow-up (-1,75 [-1,83; -1,43] vs -0,81 [-0,96; -0,66] in patients without the signs of calcification, p=0,021).

The state of BMD reflects the physiological and pathological processes of calcium redistribution in organism. The existence of the pathogenetic parallels between the

activity of bone resorption processes and calcification of the elements of cardiovascular system allows to consider the osteopenia and pathological mineralization of the soft tissues within the framework of a single continuum. The results of the presented work in their turn testify to the determining significance of the severity of osteopenic syndrome manifestations in the development of the "early" calcium degeneration of BP.

Conclusion. Extension of the concepts of the mechanisms and processes which form the pathogenetic basis of mineralization will allow to determine the effective strategies for managing the risk of calcium-associated BP dysfunctions.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):83–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-83-88>

Key words: heart valve bioprotheses, calcification, dysfunctions, osteopenia.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russia.

Rutkovskaya N. V. ORCID: 0000-0002-8829-0481, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Kondyukova N. V. ORCID: 0000-0002-3416-1860, Kuzmina O. K. ORCID: 0000-0002-0154-323X, Fanaskov V. B. ORCID: 0000-0002-0714-1100, Barbarash L. P. ORCID: 0000-0001-6981-9661.

Received: 26.05.2018 Revision Received: 25.06.2018 Accepted: 02.07.2018

Несмотря на ограниченность сроков функционирования биологических протезов (БП) клапанов сердца, ассоциированную с развитием первичной тканевой несостоятельности ксеногенного материала, в хирургии приобретенных пороков на протяжении последних лет отмечен существенный прирост доли их использования. Данная тенденция связана с увеличением средней продолжительности жизни населения, а также с совершенствованием техник оперативных вмешательств и методов анестезиологического обеспечения, позволяющих с минимальным риском выполнять репротезирование сердечных клапанов, в том числе, у категории больных старших возрастных групп. Кроме того, использование БП предпочтительно при сохранной репродуктивной способности потенциальных реципиентов и последующем планировании беременности, в случаях отсутствия возможностей должного контроля эффективности и безопасности медикаментозной гипокоегуляции (при высокой вероятности сохранения устойчивого синусового ритма), а также у лиц низкого уровня социальной адаптации в связи с постепенным развитием дисфункций.

Исходя из вышесказанного, исследования, посвященные изучению механизмов и процессов, лежащих в основе дегенеративных изменений имплантированного биоматериала, сохраняют свою актуальность. Известно, что основной причиной структурных дисфункций БП является кальцификация ксеноткани, на темпы развития которой оказывают совокупное влияние факторы имплантата, характер испытываемых гемодинамических нагрузок и факторы реципиента, определяемые его индивидуальным метаболическим профилем [1]. Согласно современным представлениям, патологическая минерализация мягких тканей представляет собой универсальный активный процесс, управляемый на генетическом, биохимическом и гуморальном уровнях и имеющий множество общих черт с физиологическим образованием кости [2-5]. Однако тонкие механизмы, лежащие в основе кальцификации биологических структур, в полной мере не исследованы.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) реципиентов с кальциевой дегенерацией и сохранным морфофункциональным состоянием БП клапанов сердца.

Материал и методы

В исследование включено 70 реципиентов эпокси-обработанных ксеноаортальных протезов клапанов

сердца (“КемКор” и “Перикор”) в митральной позиции, оперированных в клинике НИИ КПССЗ в период с 1991 по 2009гг. В I из анализируемых групп (n=22) вошли больные с наличием структурных дисфункций, развившихся вследствие кальцификации биоматериала, подтвержденной данными световой (Carl Zeiss AxioImager A1) и/или электронной (Hitachi S3400N) микроскопии клапанов, извлеченных при реоперациях. Группу контроля (II группа, n=48) составили лица с нормальным функциональным состоянием БП и отсутствием признаков структурных изменений ксеноткани согласно результатам трансторакальной и/или чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной в рамках стандартных контрольных осмотров. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту и полу, этиологии пороков, срокам от момента имплантации, а также коморбидному статусу (табл. 1).

Оценку МПКТ проводили методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре “Excell XR-46” (Norland, США) по абсолютному количеству минерализованной кости на сканируемой площади (г/см^2) и показателям Т-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции, в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника (тела позвонков L_1-L_{IV}). Полученные результаты интерпретировали согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Значения Т-критерия составившие менее -2,5 стандартных отклонений были расценены как характеризующие остеопороз, от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений — остеопению, +2,5 до -1 стандартных отклонений соответствовали нормальному диапазону.

Включение в исследование реципиентов БП идентичных моделей и выбор исключительно митральной позиции имплантации позволили максимально ограничить потенциальное влияние факторов имплантата и гемодинамических условий функционирования на развитие структурных дисфункций, связанных с кальцификацией биоматериала. Лица с тяжелой сопутствующей патологией, наличием острых (или хронических в стадии обострения) воспалительных заболеваний или других коморбидных состояний, для которых характерно развитие остеопенического синдрома, а также больные, длительное время принимающие глюкокортикостероиды, не вошли в последующий анализ.

Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согла-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика реципиентов эпоксиобработанных БП в митральной позиции

Показатель	I — Кальцификация БП	II — Сохранная функция БП	p
Количество пациентов n, (%)	22 (100%)	48 (100%)	–
Пол муж/жен, n, (%)	9 (40,9%)/13 (59,1%)	17 (35,4%)/31 (64,6%)	>0,05
Возраст при операции, лет (M±m)	46,7±7,5	47,9±5,9	>0,05
Длительность функционирования БП, лет (M±m)	7,2±3,4	8,1±2,9	>0,05
Этиология порока n, (%)			
РБС	22 (100%)	48 (100%)	–
Сопутствующие заболевания n, (%)			
ИБС	2 (9,1%)	6 (12,5%)	>0,05
СД	1 (4,5%)	2 (4,2%)	>0,05
АГ	6 (27,3%)	20 (41,7%)	>0,05
ОНМК	2 (9,1%)	11 (22,9%)	>0,05

Сокращения: РБС — ревматическая болезнь сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2

Оценка показателей остеоденситометрии реципиентов эпоксиобработанных БП в митральной позиции, Me [25%; 75%]

Показатель	I — Кальцификация БП (n=22)	II — Сохранная функция БП (n=48)	p
Шейка бедренной кости			
BMD, г/см ²	835,0 [753,0; 899,0]	867,0 [756,0; 924,0]	>0,05
T-score	-1,83 [-2,66; -1,25]	-1,47 [-2,51; -0,86]	0,055
Тела поясничных позвонков (L ₁ -L ₄)			
BMD, г/см ²	992,0 [894,0; 1083,0]	979,0 [855,0; 1196,0]	>0,05
T-score	-0,98 [-1,63; -0,57]	-1,13 [-1,46; -0,63]	>0,05

Сокращение: BMD (bone mineral density) — минеральная плотность кости.

сия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов SAS 6.12, STATISTICA 6.0 и SPSS. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости “p” принимали равным 0,05.

Результаты

При интерпретации результатов абсорбциометрии шейки бедра по показателям средних значений T-критерия у всех реципиентов БП отмечено наличие остеопенического синдрома (табл. 2), выраженность которого несколько преобладала в группе больных с кальциевой дегенерацией (-1,83 [-2,66; -1,25] в I группе против -1,47 [-2,51; -0,86] во II, p=0,055). Вместе с тем, при исследовании минеральной плотности тел поясничных позвонков, признаки остеопении наблюдали лишь у лиц с сохранной структурой и функцией имплантированных клапанов (-1,13 [-1,46; -0,627] во II группе, против -0,98 [-1,63; -0,57] в I, p>0,05). Однако статистической значимости различий при сопоставлении как абсолютных, так и рас-

четных показателей, характеризующих костную плотность выявить не удалось.

Учитывая достаточную продолжительность средних сроков функционирования БП (7,2±3,4 года в I группе и 8,1±2,9 года — во II), а также предполагаемую стадийность развития патологической минерализации химически модифицированного ксеногенного материала в организме реципиента на последующем этапе работы предпринята попытка аналогичной сравнительной оценки показателей МПКТ в группах с кальцификацией и нормальной функцией БП в трех произвольно выбранных временных интервалах: до четырех лет, от четырех до восьми и более восьми лет от момента первичных оперативных вмешательств (табл. 3).

Обнаружено, что несмотря на отсутствие межгрупповых различий абсолютного количества минерализованной костной ткани на сканируемой площади в различных отделах скелета, средние значения T-критерия шейки бедра во всех сроках наблюдения были несколько ниже у больных с развитием кальций-ассоциированных дисфункций БП (-2,73 [-3,40; -2,09] против -1,67 [-2,92; -0,42] в первые четыре года после хирургической коррекции пороков, -2,14 [-2,64; -1,64] против -1,89 [-2,56; -1,31] — в период от четырех до восьми лет и -1,72 [-2,67; -0,85] против -1,27

Таблица 3

Оценка показателей остеоденситометрии реципиентов эпоксиобработанных БП в митральной позиции в различные сроки после имплантации, Ме [25%; 75%]

Показатель	I — Кальцификация БП (n=22)	II — Сохранная функция БП (n=48)	p
До 4-х лет: I группа (n=6) — ср. возраст 52,9±5,9 лет; II группа (n=5) — ср. возраст 60,8±7,4 лет, p>0,05			
BMD FN, г/см ²	742,0 [683,0; 936,0]	840,50 [743,0; 938,0]	>0,05
T-score FN	-2,73 [-3,40; -2,09]	-1,67 [-2,92; -0,42]	0,052
BMD L _{1-IV} , г/см ²	906 [866,0; 970,0]	864,0 [812,0; 1017,0]	>0,05
T-score L _{1-IV}	-1,75 [-1,83; -1,43]	-0,81 [-0,96; -0,66]	0,021
4-8 лет: I группа (n=7) — ср. возраст 52,8±10,4 лет; II группа (n=24) — ср. возраст 54,6±6,2 лет, p>0,05			
BMD FN, г/см ²	754,0 [686,0; 841,0]	775,0 [719,0; 872,0]	>0,05
T-score FN	-2,14 [-2,64; -1,64]	-1,89 [-2,56; -1,31]	>0,05
BMD L _{1-IV} , г/см ²	951,0 [861,0; 1036,0]	905,0 [871,0; 1033,0]	>0,05
T-score L _{1-IV}	-1,34 [-1,93; -1,09]	-1,59 [-1,76; -0,56]	>0,05
Свыше 8 лет: I группа (n=9) — ср. возраст 54,5±5,8 лет; II группа (n=19) — ср. возраст 58,8±7,1 лет, p>0,05			
BMD FN, г/см ²	876,0 [786,0; 928,0]	866,0 [775,0; 950,0]	>0,05
T-score FN	-1,72 [-2,67; -0,85]	-1,27 [-2,47; -0,46]	>0,05
BMD L _{1-IV} , г/см ²	1075,0 [961,0; 1178,0]	970,0 [847,0; 1278,0]	>0,05
T-score L _{1-IV}	-0,63 [-1,48; -0,12]	-1,05 [-1,75; 0,53]	>0,05

Сокращения: BMD (bone mineral density) — минеральная плотность кости, FN (femoral neck) — шейка бедра; L_{1-IV} (lumbar vertebrae I-IV) — поясничные позвонки I-IV.

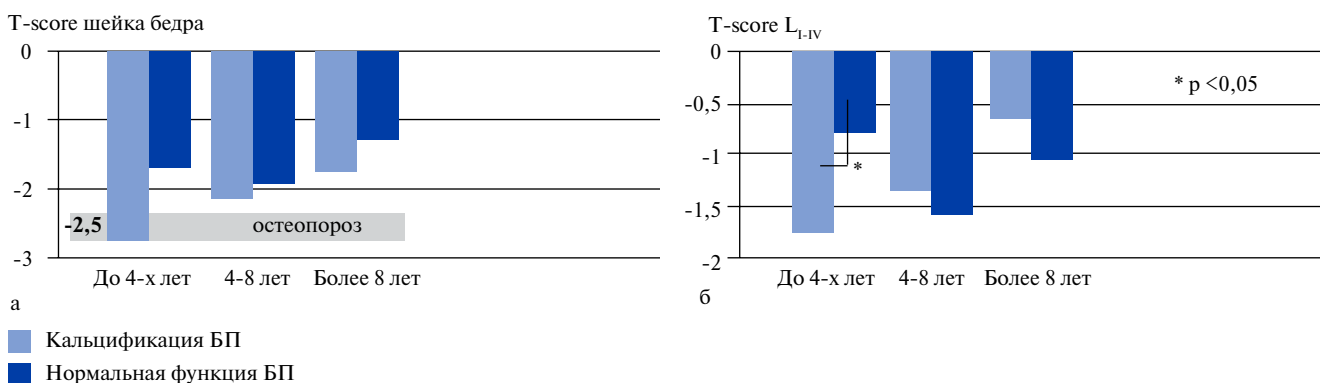


Рис. 1 (а, б). Значения Т-критерия при кальцификации и нормальном морфофункциональном состоянии БП в различные периоды после имплантации: **а** — для шейки бедренной кости, **б** — для тел поясничных позвонков.

[-2,47; -0,46] спустя восемь и более лет от выполнения протезирования, p>0,05), что свидетельствовало о более выраженной потере костной массы. Также следует отметить, что развитие кальцификации ксеноматериала протезов в ранние сроки после имплантации (до четырех лет) сопровождалось наличием у пациентов критериев остеопороза, несмотря на более молодой их возраст, в то время как у лиц оставшихся групп сравнения в большинстве случаев имела место лишь умеренная остеопения (рис. 1а).

При интерпретации значений T-score для поясничного отдела позвоночника наихудшие показатели также зафиксированы у реципиентов с кальциевой дегенерацией БП, однако лишь в первые четыре года после имплантации. В этом же временном интервале выявленные межгрупповые различия достигали уровня статистической значимости (-1,75 [-1,83; -1,43] при минерализации структур ксеноклапанов против -0,81

[-0,96; -0,66] у лиц без признаков кальциноза, p=0,021). При средних и продолжительных сроках наблюдения (от четырех до восьми и свыше восьми лет), тенденция к большей потере массы кости, определяемой значениями как абсолютных, так и относительных показателей остеоденситометрии, наоборот, прослеживалась у реципиентов с сохранными морфофункциональными параметрами БП согласно результатам ЭхоКГ исследований (рис. 1б).

Обсуждение

Как известно, состояние МПКТ является отражением физиологических и/или патологических процессов перераспределения кальция в организме. Исследования, посвященные определению патогенетических параллелей между активностью процессов костной резорбции и кальцификацией нативных элементов сердечно-сосудистой системы, сохраняют

популярность на протяжении многих лет [6-8]. Их результаты свидетельствуют о возможности рассмотрения остеопенического синдрома и патологической минерализации мягких тканей, в частности, аорты и клапанов сердца, в рамках единого континуума. Установлены взаимосвязи между низкими показателями плотности кости в различных отделах скелета и кальцификацией коронарных артерий [6]. Для пациентов со снижением МПКТ более характерны нарушения липидного обмена, приводящие к развитию тяжелого коронарного атеросклероза [6, 8]. Кроме того, известно о более высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и осложненном их течении среди лиц с остеопорозом [7].

Согласно современным представлениям, дистрофическая минерализация может рассматриваться как следствие дисрегуляции метаболических процессов, управляемой специфическими провоспалительными сигналами [9, 10]. В многочисленных клинических и экспериментальных работах убедительно показана роль хронического воспаления в обеспечении взаимосвязи между патологической кальцификацией и остеорезорбцией [2, 11]. В её основе лежат системные эффекты провоспалительных цитокинов, оказывающих разнонаправленное воздействие на мягкие ткани и кости [3, 6, 10]. В исследованиях, посвященных атеросклерозу, установлено, что секретируемые макрофагами воспалительные медиаторы и факторы роста могут индуцировать остеогенную дифференцировку и минерализацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [10-12]. Формирование кальцинированного аортального стеноза также сопровождается повышением продукции медиаторов воспаления и воспалительноклеточной инфильтрацией створок аортального клапана, что подтверждает гипотезу о единых патогенетических механизмах атеросклеротического поражения артерий и дегенеративных клапанных пороков [9, 10].

Развитие кальцификации БП, по всей видимости, также можно рассматривать в рамках концепции о воспалительном генезе дистрофической минерализации мягких тканей. О допустимости данного предположения свидетельствует наличие идентичных гистологических изменений (воспалительных клеток, белков костного матрикса и атерогенных липопротеинов) при исследовании кальцинированных стенок артерий, нативных клапанов сердца и имплантированных ксеногенных протезов [9, 13]. Из литературных источников известно, что инфильтрация биологического материала окисленными липопротеинами провоцирует локальный воспалительный ответ, а провоспалительные цитокины, в свою очередь, способны индуцировать дифферен-

цировку циркулирующих незрелых стволовых клеток, внедряющихся в ткань имплантированных клапанов, в клетки остеогенных линий [4, 5, 10, 13, 14]. Кроме того, результаты клинических исследований убедительно доказывают, что некоторые из известных факторов риска атеросклероза (курение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и проч.) могут быть рассмотрены в роли предикторов кальциевой дегенерации БП [1, 15].

В настоящей работе впервые предпринята попытка определения взаимосвязи между состоянием МПКТ и развитием структурных дисфункций ксеногенных клапанов сердца, ассоциированных с кальцинозом. Полученные данные дают основание предполагать, что выраженность проявлений остеопенического синдрома имеет определяющее значение при развитии “ранней” кальциевой дегенерации БП, тогда как в последующем ведущая роль данного фактора может значительно ослабляться или утрачиваться. По всей видимости, активность костной резорбции является лишь отражением метаболических сдвигов в организме пациентов, оказывающих выраженное агрессивное влияние на структурную стабильность имплантированного ксеногенного материала и способствующих инициации и прогрессированию кальцификации. Подтвердить либо опровергнуть данную гипотезу позволят результаты дальнейших крупномасштабных и более продолжительных исследований, включающих оценку провоспалительного статуса реципиентов и параллельное определение показателей минерального гомеостаза, рассматриваемых в роли маркеров остеорезорбции.

Заключение

Результаты представленной работы не противоречат утверждению, что патологическая кальцификация биологических структур представляет собой универсальный многофакторный активно регулируемый процесс, темпы развития которого определяют индивидуальные особенности метаболического профиля пациентов. Дальнейшее расширение представлений о тонких механизмах, составляющих патогенетическую основу минерализации ксеноткани, позволят сформировать персонифицированный подход к выбору оптимального типа имплантируемого устройства в различных клинических ситуациях, а также определить эффективные стратегии управления риском кальций-ассоциированных дисфункций БП клапанов сердца.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Barbarash OL, Rutkovskaya NV, Hryachkova ON, et al. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction rates of xenoaortic bioprosthetic heart valve. *Pat Pref Adher*. 2015;389-999. doi: 10.2147/PPA.S76001 PMID:25834408.
2. Aronow WS. Osteoporosis, osteopenia, and atherosclerotic vascular disease. *Arch Med Sci*. 2011;7:21-6. doi:10.5114/aoms.2011.20599.
3. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J*. 2010;31:1975-84. doi:10.1093/eurheartj/ehq237.
4. Wylie-Sears J, Aikawa E, Levine RA, et al. Mitral valve endothelial cells with osteogenic differentiation potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:598-607. doi:10.1093/eurheartj/ehq237.
5. Ruiz JL, Hutcheson JD, Aikawa E. Cardiovascular calcification: Current controversies and novel concepts. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(4):207-12. doi:10.1016/j.carpath.2015.03.002.
6. Demer LL, Tintut Y. Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification. *Curr. Osteoporos Rep*. 2009;7:42-6. PMID: 19631027.
7. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif. Tissue Int*. 2008;83:112-20. doi:10.1007/s00223-008-9153-2.
8. Tancredi A, Reginster J-Y. Osteoporosis and cardiovascular disease: is nonskeletal risk important in patients requiring an anti-osteoporotic treatment? *Future Rheumatology*. 2006;1(4):481-91. doi:10.2217/17460816.1.4.481
9. Chen JH, Simmons CA. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*. 2011;108:1510-24. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.234237.
10. New SE, Aikawa E. Cardiovascular calcification an inflammatory disease. *Circ J*. 2011;75:1305-13. PMID 21566338 [Indexed for MEDLINE].
11. Evrard S, Delanaye P, Kamel S, et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica Chimica Acta*. 2015;438:401-14. doi:10.1016/j.cca.2014.08.034.
12. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*. 2013;83:1159-68. doi:10.1038/ki.2013.3.
13. Hongo JL, Funder JA, Pedersen TB, et al. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:72-6. doi:10.1186/1749-8090-6-72.
14. Pal SN, Golledge J. Osteo-progenitors in vascular calcification: a circulating cell theory. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:551-9. doi:10.5551/jat.8656.
15. Mahjoub Y, Mathieu P, Senechal M, et al. ApoB/ ApoA ratio is associated with increased risk bioprosthetic valve degeneration. *Amer Coll Card*. 2013;61:752-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.033.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания

Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишчикова Д. А.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — важная патогенетическая стадия развития артериальной гипертензии и ее осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. Блокаторы рецепторов к ангиотензину, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, отнесены к средствам первого выбора для лечения гипертензии в России, Европе и США. Помимо антигипертензивного действия, препараты данной группы оказывают положительное влияние на многие компоненты сердечно-сосудистого континуума, что позволяет применять их для индивидуализированного ведения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В статье подробно обсуждаются преимущества блокаторов рецепторов к ангиотензину с учетом влияния данных средств на коморбидные заболевания. Приведен клинический случай, демонстрирующий эффективность телмисартана в качестве антигипертензивного препарата первой линии у пациента с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):89–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, телмисартан, сердечно-сосудистый континуум.

Конфликт интересов: не заявлен.

ГБАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Писарев М. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9647-1012, Затеишчикова Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8075-8094.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ — ангиотензин, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 17.10.2018

Рецензия получена 07.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

Angiotensin receptor blockers: rational prescription tailored to the cardiovascular risk and comorbidities

Podzolkov V. I., Pisarev M. V., Zateyshchikova D. A.

Renin-angiotensin-aldosterone axis activation is an important mechanism of hypertension and its cardiovascular and renal complications. Angiotensin receptor blockers are considered among the first-choice antihypertensive drugs in Russia, European countries, and the USA. In addition to antihypertensive action, these drugs positively influence several components of the cardiovascular continuum and can be used for individualized management of high cardiovascular risk patients. The paper discusses the benefits of angiotensin receptor blockers use in patients with cardiovascular comorbidities. The paper includes a clinical case scenario revealing antihypertensive efficacy of telmisartan as an initial agent in a patient with high risk of cardiovascular events.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):89–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95>

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, angiotensin receptor blockers, telmisartan, cardiovascular continuum.

Conflicts of interest: nothing to declare.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Pisarev M. V. ORCID: 0000-0002-9647-1012, Zateyshchikova D. A. ORCID: 0000-0002-8075-8094.

Received: 17.10.2018 **Revision Received:** 07.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

В России половина всех смертей (50,1%, около 1 млн в абсолютных цифрах) в 2014г наступила вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом, более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами (МИ) [1].

Развитие ССЗ определяется взаимодействием индивидуальных гендерных и генетических особенностей с факторами окружающей среды и особенностями образа жизни. Результаты крупных междуна-

рных исследований INTERSTROKE и INTERHEART показали, что наиболее существенным по вкладу в смертность и инвалидизацию населения является такой фактор риска, как артериальная гипертензия (АГ). У мужчин при уровне систолического артериального давления (САД) >160 мм рт.ст. смертность от инсульта выше почти в 9 раз, а от ИБС более чем в 4 раза, чем при САД 115 мм рт.ст. Распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста в последнее время в России выросла и составляет 43%, что в боль-

шой степени обусловлено распространением ожирения, особенно, среди мужчин [2]. Показано, что прогноз развития и течения ССЗ значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных факторов риска (ФР) по сравнению с одним высоким ФР [3]. Учитывая частое сочетание факторов сердечно-сосудистого риска и их взаимное потенцирующее действие, сформулирована концепция суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. При оценке согласно такой концепции, около трети населения России можно отнести к группе высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [5].

Роль ангиотензина II на различных этапах сердечно-сосудистого континуума

Механизмы реализации факторов риска и трансформации поражения органов-мишеней в ССЗ и осложнения описаны в виде цепи взаимосвязанных событий Dzau V и Braunwald E в концепции сердечно-сосудистого континуума [6], которая в настоящее время получила универсальное признание. Эта концепция была дополнена O'Rourke M, который расширил ее и отнес к основному механизму старения [7]. Понятие сердечно-сосудистого континуума предполагает непрерывное развитие патологического процесса от факторов риска к ремоделированию сердца, формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и, в конечном итоге, к гибели больного [8].

Универсальным механизмом развития и прогрессирования нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), одной из основных систем регуляции гомеостаза организма [9]. Существуют гуморальная (циркулирующая) и тканевая (локальная) РААС, которые функционируют параллельно. Тканевая РААС активна в органах-мишенях — сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре. При АГ происходит преимущественная избыточная активация именно локальной РААС, что обуславливает комплексное и одновременно неблагоприятное воздействие ключевого медиатора системы, ангиотензина II (АТII), на мишени в вышеуказанных структурах. АТII — октапептид, влияющий на величину АД, гомеостаз жидкости и натрия в организме, работу нервной системы. Функция АТII осуществляется при его воздействии на мембраносвязанные рецепторы двух основных подтипов — AT_1 и AT_2 . При воздействии на рецепторы 2-го типа, наибольшая концентрация которых наблюдается в мозге и надпочечниках, происходит вазодилатация, ингибирование пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов. Основной интерес представляет активация AT_1 -рецепторов, локализуемых в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени,

корковом веществе надпочечников, почках, легких и некоторых областях мозга. Эта активация лежит в основе патофизиологических событий, наблюдаемых на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [10]. К основным эффектам активации AT_1 -рецепторов относят:

- повышение АД (вследствие прямого вазоконстрикторного действия и спазма артериол почечных клубочков с последующим высвобождением ренина клетками юкстагломерулярного аппарата);
- усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах;
- повышение секреции альдостерона, вазопрессина и эндотелина-1;
- усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний с активацией симпатoadреналовой системы;
- стимуляцию пролиферации эндотелиальных и гладких мышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов;
- провоспалительное и оксидативное действие [11].

Результатом указанных изменений является развитие эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления, ремоделирования сердечно-сосудистой системы — центральных механизмов генеза атеросклероза и кардиоваскулярных осложнений [12].

Применение блокаторов рецепторов к ангиотензину в клинической практике

История изучения РААС и препаратов, влияющих на ее активность, насчитывает более 100 лет — от открытия ренина (Tigerstedt R и Bergman P, 1898) до начала клинического применения блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана в 1995г и прямого ингибитора ренина алискирена в 2007г. После введения в клиническую практику в 1970-х гг ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) совершили настоящую революцию в фармакотерапии ХСН и гипертензии. Широкое применение этих препаратов позволило достигать целевых уровней АД и оказывало благоприятное влияние на ССР посредством уменьшения ремоделирования сосудов и миокарда. Данные средства отличались хорошей переносимостью, однако возникавший при их применении сухой кашель (следствие нарушения деградации брадикинина) не способствовал достижению оптимальной приверженности лечению. Кроме того, был выявлен эффект “ускользания эффективности” ингибиторов АПФ, связанный с тем, что в тканях продукция АТII регулируется не столько АПФ, сколько альтернативными ферментами (химазами). Открытие специфических рецепторов АТII сделало актуальным создание препаратов, блокирующих их работу. В 1990-х гг в арсенале кардиологов появился лозартан — первый пероральный представитель блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА). С тех пор

появилось еще 8 представителей данного класса, обладающих как класс-специфическими свойствами, так и индивидуальными особенностями, что имеет большое значение в ведении пациентов с коморбидными ССЗ [13]. БРА зарекомендовали себя как эффективные средства для персонализированного лечения и профилактики ССЗ, обладающие уникальными свойствами, в частности, благоприятным метаболическим профилем [14]. Так называемая “плейотропная активность” препаратов данного класса частично обусловлена тем, что при селективной блокаде AT_1 -рецепторов ангиотензин начинает в большей степени воздействовать на AT_2 -рецепторы, что сопровождается вазодилатацией, угнетением пролиферации гладкомышечных клеток и натрийуретическим эффектом [15]. Помимо блокады эффектов АПГ, опосредуемых рецепторами AT_1 сосудов и надпочечников, БРА препятствуют высвобождению норадреналина в синаптическую щель и вызывают снижение общего периферического сопротивления, расширение сосудов, натрийуретический и диуретический эффект, усиление антиоксидантной защиты, уменьшение концентрации мочевой кислоты [16]. Кроме того, некоторые БРА (телмисартан) стимулируют PPAR- γ рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, что способствует уменьшению воспаления, оксидантного стресса и пролиферации гладкомышечных клеток, регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы и липидов [17]. Описанные эффекты позволили российским, европейским и американским кардиологам включить БРА в список средств первого ряда лечения артериальной гипертензии. В соответствии с клиническими рекомендациями, предпочтительными клиническими ситуациями для назначения БРА являются первичная и вторичная профилактика ССЗ, кашель при приеме ингибиторов АПФ, микроальбуминурия, нарушение функции почек и хроническая болезнь почек, метаболический синдром и сахарный диабет (СД), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий и ХСН [18–20]. К показаниям для применения БРА телмисартана было официально добавлено снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими ССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе) и больных СД 2 типа с документированным поражением органов-мишеней [21].

В то время как место БРА в лечении больных ССЗ определено однозначно, особенности назначения конкретных представителей данного класса в разных клинических ситуациях официально не регламентированы. Тем не менее, при решении этой непростой проблемы мы можем ориентироваться на результаты многоцентровых высококачественных клинических исследований и мета-анализов их результатов.

Доказательная база применения БРА при ССЗ на примере телмисартана

Кардиоваскулярная профилактика. С фармакологической точки зрения, применение любого БРА может сопровождаться снижением ССР, однако на практике, как уже упоминалось ранее, лишь телмисартан был рекомендован для профилактического применения при ССЗ. Основой для такой рекомендации послужили результаты исследования ONTARGET, показавшего эффективность препарата в отношении снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, МИ и госпитализации по поводу ХСН, аналогичную таковой для рамиприла (препарата сравнения) [22]. Исследование TRANSCEND также показало снижение частоты госпитализаций по поводу обострений сердечно-сосудистых заболеваний, а также уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) на фоне приема препарата [23]. Комбинированный анализ данных исследования PROFESS подтвердил клинически значимое благоприятное влияние телмисартана на риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и МИ [24].

Инфаркт миокарда. Если говорить о телмисартане, то его применение сопровождалось значительным снижением частоты ИМ у пациентов с АГ в сравнении с лицами с повышенным ССР, но нормальным АД (3,8% против 5,1%, соответственно) по данным исследования TRANSCEND [25]. Это же исследование продемонстрировало снижение риска смерти от ССЗ, развития ИМ и инсульта на 13% (465 пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с 504 пациентами в группе плацебо; $p=0,048$) после 56 мес. лечения телмисартаном по сравнению с плацебо, что говорит об увеличении протективных свойств препарата по мере повышения длительности его приема [26].

Телмисартан в дозе 80 мг/сут. в сходной степени с рамиприлом (признанным эталонным препаратом с точки зрения снижения риска ССЗ) уменьшал частоту развития ИМ у пациентов с высоким ССР и поражением артерий атеросклеротического/диабетического генеза: сердечно-сосудистые осложнения зафиксированы у 16,7% пациентов в группе телмисартана и у 16,5% в группе рамиприла [27].

Инсульт и когнитивные нарушения. БРА показали свою эффективность при лечении острого нарушения мозгового кровообращения и в профилактике цереброваскулярных осложнений. Так, по данным исследования LIFE, лозартан снижал риск нефатального и фатального инсульта (на 40 и 70%, соответственно) в значительно большей степени, чем это делал атенолол [28].

По результатам PROFESS, телмисартан незначительно уменьшал вероятность повторного инсульта в сравнении с плацебо, однако при анализе *post hoc* было показано, что, начиная с 6 мес. после начала

терапии препаратом, это уменьшение становилось статистически значимым [29, 30].

Проспективный когортный анализ данных более чем 800 тыс. пациентов старше 65 лет показал значительное уменьшение относительного риска развития деменции (0,76 с доверительным интервалом (ДИ) 0,69-0,84) для больных без болезни Альцгеймера и госпитализации в дома престарелых (0,51 при ДИ 0,36-0,72) и смерти (0,83 при ДИ 0,71-0,97) для пациентов с болезнью Альцгеймера [31]. На фоне приема телмисартана в течение 6 мес. отмечено отсутствие прогрессирования когнитивной дисфункции у пациентов с подозрением на болезнь Альцгеймера, в то время как у пациентов из контрольной группы, получавших амлодипин, отмечалось ухудшение симптоматики по шкале оценки болезни Альцгеймера (субшкала когнитивных способностей). У пациентов, принимавших телмисартан, отмечалось улучшение мозгового кровотока в нескольких областях по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [32].

Метаболические нарушения. СД — один из главных факторов риска ССЗ. У пациентов с СД АГ встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без данного заболевания. СД способствует ускорению атеросклероза и является независимым предиктором многочисленных осложнений, среди которых ХСН, инсульт и заболевание периферических артерий. В лечении больных СД и ведении лиц с повышением риска СД важное значение имеют адекватный контроль как АД, так и гликемии [33].

Средства, влияющие на РААС, способны улучшать чувствительность тканей к инсулину вследствие активации PPAR-γ рецепторов, улучшения мышечного кровотока, усиления экспрессии транспортера глюкозы в мышцах, подавления оксидативного стресса и воспаления, ингибирования фиброза путем блокады трансформирующего фактора роста β, а также усиления передачи инсулинового клеточного сигнала [34]. Преимущества телмисартана в сравнении с другими БРА в отношении снижения гликемии натощак и повышения уровня адипонектина были продемонстрированы в мета-анализе 8 исследований. Телмисартан в дозе 80 мг/сут. способен снижать уровень инсулина в плазме натощак и инсулинорезистентность периферических тканей (при оценке по индексу HOMA-IR) [35]. Мета-анализ 21 рандомизированного клинического исследования, проведенный в 2018г, убедительно показал высокую эффективность телмисартана в отношении уменьшения инсулинорезистентности (среднее различие по модели HOMA-IR составило -0,23 с 95% ДИ от -0,40 до -0,06), снижения гликемии натощак (среднее различие -0,32 при 95% ДИ от -0,57 до -0,07) и инсулинемии натощак (среднее различие -1,01 при 95% ДИ от -1,63 до -0,39) [36].

Показано, что применение БРА может уменьшить частоту развития новых случаев СД в сравнении с плацебо у пациентов с высоким ССР и/или АГ [37, 38]. При анализе результатов исследований TRANSCEND и PROFESS выявлено снижение риска развития новых случаев СД на 16% на фоне приема телмисартана в сравнении с плацебо [39].

БРА также демонстрируют кардиопротективные свойства у больных СД 2 типа. Так, в популяционном когортном исследовании с участием пожилых больных СД 2 типа применение телмисартана и валсартана было связано со снижением риска госпитализации по поводу ИМ, инсульта или ХСН (относительный риск 0,85 и 0,86, соответственно) по сравнению с ирбесартаном [40].

Поражение почек. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) вне зависимости от ее этиологии в рамках адаптации к гибели функционирующей ткани происходят гемодинамические изменения. Стимуляция РААС приводит к повышению внутриклубочкового давления, что в итоге вызывает повреждение капилляров, выраженную протеинурию в сочетании с воспалением и фиброзом интерстиция. Протеинурия — независимый фактор риска терминальной стадии ХБП и смертности, ее уменьшение сопровождается повышением скорости клубочковой фильтрации. План ведения больных с ХБП на фоне СД или без него обязательно должен включать нормализацию АД и уменьшение протеинурии [41]. Оптимальными препаратами для достижения обеих целей служат БРА.

По данным анализа проведенных исследований, БРА можно назвать наиболее эффективными антигипертензивными препаратами для профилактики хронической почечной недостаточности [42]. У пациентов с нефропатией на фоне СД прием БРА сопровождается подавлением оксидативного стресса и воспаления, наиболее выраженным при значительном повышении маркеров повреждения почек [43].

Мета-анализ 20 рандомизированных контролируемых исследований телмисартана (в том числе таких знаковых, как ONTARGET, TRANSCEND, DETAIL, INNOVATION, AMADEO и VIVALDI) с участием большого числа пациентов с СД показал эффективность препарата в уменьшении степени протеинурии и предотвращении ее прогрессирования. Прием телмисартана сопровождался статистически значимым снижением альбуминурии (протеинурии) и отношения альбумина (протеина) к креатинину мочи в сравнении с другими БРА, ингибиторами АПФ и другими антигипертензивными препаратами на 20, 14 и 40%, соответственно [44]. В исследовании ESPRIT были выявлены высокая антигипертензивная эффективность и отличная переносимость телмисартана у пациентов с трудно контролируемой АГ на фоне ХБП [45]. Полученные результаты и тот факт, что лишь 2% телмисартана выводится почками, послу-

жили основанием для исключения из инструкции по применению телмисартана предостережений для больных с тяжелыми нарушениями функции почек и указания по необходимости коррекции дозы у лиц, нуждающихся в гемодиализе.

Персонализированный выбор БРА

Высокая антигипертензивная активность и органопротективные свойства БРА, доказанные в многоцентровых клинических исследованиях, позволяют применять данные препараты в разных клинических ситуациях на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Назначение конкретного препарата диктуется доступной доказательной базой и официально утвержденными показаниями к применению. Особого внимания среди всех БРА заслуживает телмисартан, обладающий выгодными фармакологическими свойствами — самым длительным периодом полувыведения (более 20 часов), наивысшими липофильностью (что позволяет ему проникать в ткани) и аффинностью к AT_1 -рецепторам.

Телмисартан оказывает наиболее выраженный благоприятный эффект при метаболических нарушениях за счет активации рецепторов PPAR- γ , вызывает уменьшение протеинурии и замедляет прогрессирование повреждения почек и сетчатки у больных СД. Более того, препарат снижает вероятность развития СД 2 типа у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Препарат остается единственным БРА с официально утвержденным показанием к применению для “снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими ССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе) и больных СД 2 типа с документированным поражением органов-мишеней” [21].

Клинический случай

Проиллюстрируем основные положения работы описанием достаточно распространенного клинического случая.

В клинику обратился пациент 51 лет с жалобами на периодическое повышение АД (максимально до 155/90 мм рт.ст.), раздражительность, снижение работоспособности.

Избыточное употребление алкоголя отрицает, курит по 5-10 сигарет в сутки в течение последних 20 лет. Работа пациента связана с эмоциональным стрессом, длительным нахождением в положении сидя, уровень физической активности низкий.

2 года назад было впервые зарегистрировано повышение АД (до 155/90 мм рт.ст.), по поводу которого нерегулярно принимал каптоприл, фуросемид по совету знакомых. За медицинской помощью не обращался. В течение последнего года эпизоды повышения АД участились, стали сопровождаться

головной болью в затылочной области, повышенной раздражительностью, утомляемостью. За неделю до настоящей консультации на фоне эмоционального стресса зафиксированы цифры АД 155/90 мм рт.ст.

При физическом исследовании: рост пациента 180 см, вес 96 кг, индекс массы тела $29,6 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела). Окружность талии — 104 см, окружность бедер 100 см, соотношение объема талии к объему бедер 1,04 (что соответствует избыточному накоплению жировой ткани в области живота).

По результатам лабораторного обследования патологических изменений в общем анализе крови и мочи не выявлено. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня общего холестерина до 6,5 ммоль/л, триглицеридов до 2,3 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности до 3,9 ммоль/л (дислипидемия 2б типа). По данным глюкозотолерантного теста выявлено нарушение толерантности к глюкозе (уровень гликемии натощак 5,4 ммоль/л, через 120 мин после приема 75 г глюкозы внутрь 8,2 ммоль/л). При оценке по шкале SCORE выявлен высокий риск фатального ССЗ (10%). Суточное мониторирование АД подтвердило наличие артериальной гипертензии: среднее САД за сутки составило 148 мм рт.ст., среднее диастолическое АД — 92 мм рт.ст., что превышает нормальные значения. По данным эхокардиографии у больного выявлены признаки гипертрофии ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки составила 13 мм, задней стенки ЛЖ 14 мм), отмечено нарушение диастолической функции ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ 67%.

На основании полученных данных сформулирован диагноз: Артериальная гипертензия 2 стадии, 1 степени, высокого риска (10% по шкале SCORE). Дислипидемия. Избыточная масса тела. Нарушение толерантности к глюкозе.

Описанный случай демонстрирует пациента среднего возраста с сочетанием нескольких факторов ССР, которое свидетельствует о значительном повышении вероятности фатальных сердечно-сосудистых осложнений. В данных условиях, в соответствии с Российскими и Европейскими клиническими рекомендациями, необходимо начало медикаментозной антигипертензивной терапии наряду с активным внедрением нелекарственных методов снижения риска. Пациенту рекомендованы увеличение физической активности (регулярные прогулки в быстром темпе 5 раз/нед. не менее чем по 40 мин) и диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легко усваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки. При выборе антигипертензивной терапии решающее значение имеет не только её влияние на кардиоваскулярные риски, но и достижение приверженности пациента лечению (фармакологические свойства препарата, обеспечивающие возможность его приема 1 раз/сут. и оптимальное распределение



Рис. 1. Многоплановое влияние БРА на основные этапы кардиоваскулярного континуума.

в организме). После обсуждения с пациентом и с учётом наличия нескольких метаболических факторов риска (избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе) в качестве начальной терапии ему был назначен телмисартан (Телзап[®], Санофи, Франция) в дозе 40 мг/сут. Наряду с антигипертензивной терапией был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. (Розукард[®], Санофи, Франция). Через 3 мес. при контрольном визите отмечены улучшение качества жизни и самочувствия пациента (повышение работоспособности, уменьшение утомляемости), уменьшение массы тела на 4 кг на фоне диеты и регулярных физических нагрузок. По данным повторного суточного мониторинга АД на фоне лечения телмисартаном достигнуты целевые значения АД (среднее САД за сутки составило 129 мм рт.ст., среднее диастолическое — 78 мм рт.ст.). Отмечались снижение уровня общего холестерина до 5,0 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности до 1,7 ммоль/л и нормализация показателей глюкозотолерантного теста (уровень гликемии через 120 мин после приема глюкозы 6,8 ммоль/л). Можно сделать вывод о том, что применение телмисартана для начальной антигипертензивной терапии позволяет эффективно воздействовать на несколько звеньев сердечно-сосудистого континуума у пациентов с множественными метаболическими факторами риска ССЗ.

Заключение

Таким образом, к настоящему времени БРА прочно заняли одно из лидирующих мест в арсенале кардиологов благодаря своему плейотропному эффекту, не ограничивающемуся простым снижением АД. Препараты данной группы оказывают позитивное влияние на все этапы кардиоваскулярного континуума (рис. 1).

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений, развития СД, замедление прогрессирования нефропатии и других ангиопатий при СД, положительное влияние на метаболические параметры — далеко не полный список доказанных эффектов БРА, позволяющий с полным правом применять препараты данного класса для индивидуализированного лечения широкого спектра кардиологических пациентов. Среди БРА особое место занимает телмисартан, обладающий благоприятными фармакологическими свойствами, что делает его предпочтительным средством для применения у пациентов с АГ и множественными факторами риска ССЗ с целью первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Demographic Yearbook of Russia. 2015: Stat. proceedings of the Rosstat. M., 2015. 263 p. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 2015. 263 с.
2. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. results of the ESSE study. 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 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11.
3. Total cardiovascular risk: from theory to practice. Ed. Oganov RG. GNYCPM; 2007 (In Russ.) Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Под ред. Оганов Р.Г., М.:ГНИЦПМ; 2007.
4. Global strategy for prevention and control of non-communicable diseases. WHO (Geneva) 2008.
5. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Information and features of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: a study of the ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;4(15):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;4(15):29-37.
6. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63.
7. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. Vasc Med. 2010;15 (6):461-8.
8. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006;114(25):2850-70.

9. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl.* 2005;23(1):S9-17.
10. Podzolkov VI. Arterial hypertension. M.: OOO Publishing house of Medical information Agency, 2016. (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: ООО Издательство Медицинское информационное агентство; 2016.
11. Wassmann S. The role of the AT1 receptor in the cardiovascular continuum. *European Heart Journal Supplements.* 2004;6(Suppl H).
12. Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(7):519-24.
13. Fomin VV, Svistunov AA. Pharmacological blockade of angiotensin receptors in the treatment of hypertension: from salamasina to sartans. *Systemic hypertension.* 2013;3: 43-8. (In Russ.) Фомин В.В., Свистунов А.А. Фармакологическая блокада ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: от саларазина до сартанов. *Системные гипертензии.* 2013;3:43-8.
14. Podzolkov VI, Tarzimanov AI. New generation of blockers of receptors of angiotensin. M.: Planida; 2013. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. М.: Планида; 2013.
15. Carey RM. AT2 Receptors: Potential Therapeutic Targets for Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(4):339-47.
16. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002;89 (2A):3A-10A.
17. Nedogoda SV. PPAR-γ-activation is a key advantage of telmisartan and its combinations. *Cardiology news.* 2016;1:21-5. (In Russ.) Недогода С.В. PPAR-γ-активация — ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. *Новости кардиологии.* 2016;1:21-5.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-324.
19. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;2013(31):1281-357.
20. Chazova IE, Oschepkova EV, Zernakova YuV. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Cardiology Bulletin.* 2015;10(1):3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник.* 2015;10(1):3-30.
21. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27835> Дата доступа June 24 2018.
22. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
23. 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(9644):1174-83.
24. Ripley TL. The power to TRANSCEND. *Lancet.* 2008;372(9644):1128-30.
25. Foulquier S, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of telmisartan on cardiovascular outcome in hypertensive patients at high risk: a Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease subanalysis. *J Hypertens.* 2014;32(6):1334-41.
26. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9644):1174-83.
27. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
28. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, et al. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7(3):152-8.
29. Yusuf S, Diener H-Ch, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1225-37.
30. Diener HC. Preventing stroke: the PROfESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(5):S31-6.
31. Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ.* 2010;340:b5465.
32. Kazumasa K, Hanyu H, Sakurai H; et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:207-14.
33. Li Robert. Cardiovascular diseases: from molecular pharmacology to evidence-based therapeutics. Hoboken: Wiley.; 2015.
34. Pscherer S, Heemann U, Frank H. Effect of Renin-Angiotensin system blockade on insulin resistance and inflammatory parameters in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2010;33(4):914-9.
35. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(3):319-27.
36. Wang Y, Qiao S, Han DW, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. *Am J Ther.* 2018 Mar 16. [Epub ahead of print].
37. Andraws R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol.* 2007;99(7):1006-12.
38. Tocci G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens.* 2011;24(5):582-90.
39. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res.* 2009;32:826-34.
40. Antoniou T, Camacho X, Yao Zh, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2013;185(12):1035-41.
41. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet.* 2001;357:1601-8.
42. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015;385(9982):2047-56.
43. Ogawa S, Mori T, Nako K, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2006;47:699-705.
44. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1443-9.
45. Sharma AM., Hollander A, Koster J; on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2005;63(4):250-7.

Роль бета-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии в рекомендациях ESC/ESH 2018

Конради А. О., Ратова Л. Г., Емельянов И. В., Недошивин А. О.

Артериальная гипертензия (АГ) — самое часто встречающееся неинфекционное заболевание в мире и в России, ассоциированное с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. В августе 2018г на Европейском конгрессе кардиологов были представлены новые рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией. В статье обсуждается роль симпатической нервной системы в патогенезе АГ и современные позиции бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):96–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-96-99

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-блокаторы, рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, руководитель НИО артериальной гипертензии, дирек-

тор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3109-034X, Емельянов И. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3176-0606, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8892-6411.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, АГП — антигипертензивные препараты, ESH — European Society of Hypertension, ESC — European Society of Cardiology, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, БКК — блокатор кальциевых каналов, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 12.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

The role of beta-blockers in the treatment of hypertension in 2018 ESC/ESH guidelines

Konradi A. O., Ratova L. G., Emelyanov I. V., Nedoshivin A. O.

Arterial hypertension (AH) is the most common non-infectious disease in the world and in Russia, associated with high cardiovascular morbidity and mortality. In August 2018, new guidelines for the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension were presented at the European Congress of Cardiology. The article discusses the role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension and the current importance of beta-blockers in the treatment of hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):96–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-96-99

Key words: arterial hypertension, beta-blockers, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center of RAS, St. Petersburg, Russia.

Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Ratova L. G. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Emelyanov I. V. ORCID: 0000-0002-3176-0606, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411.

Received: 12.10.2018 **Revision Received:** 06.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

Артериальная гипертензия сохраняет лидирующие позиции среди сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциируясь с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью во всем мире [1]. Согласно широкомасштабным прогностическим эпидемиологическим исследованиям, распространенность АГ в мире к 2025г достигнет 1,5 млрд человек [2]. В реальной клинической практике только треть (32,5%) пациентов с АГ на фоне лечения достигают целевых значений артериального давления (АД) [3]. Во многих случаях выбор оптимальной антигипертензивной терапии представляет собой весьма трудную клиническую задачу. Ранее было показано, что основные классы антигипертензивных препаратов продемонстрировали

сопоставимые эффекты в плане снижения АД, однако их влияние на прогноз АГ не было столь однозначным. Открытие бета-адреноблокаторов (БАБ) ознаменовало новую эру в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С момента внедрения в клиническую практику пропранолола в 1964г, БАБ занимают особое место в лечении ССЗ, особенно, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН). БАБ вместе с диуретиками были одними из первых классов антигипертензивных препаратов (АГП), продемонстрировавших в больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях возможность снижения риска развития коронарных и cerebrovasкулярных осложнений [4]. Десятилетиями БАБ оста-

вались препаратами первого выбора для лечения пациентов с АГ. Их применение обосновано патогенетическими механизмами, влияющими на развитие и прогрессирование АГ, такими как активация симпатической нервной системы, величина сердечного выброса и сосудистого сопротивления. В настоящее время целенаправленно воздействовать сразу на все эти патогенетические механизмы могут только бета-адреноблокаторы.

Фундаментальное значение избыточной активации симпатической нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях исследовалось на протяжении последних десятилетий. Так, симпатическая гиперактивация является одним из патогенетических механизмов развития жизнеопасных аритмий и внезапной смерти [5], а также сердечной недостаточности [6]. Уже на ранних этапах развития сердечно-сосудистого континуума — при повышении АД, особенно, в сочетании с метаболическими нарушениями [7] и расстройствами дыхания во время сна [8] определяется повышение симпатической активности. Результаты микронейрографических исследований [9] и определения спилловера норадреналина [10] свидетельствуют о повышении симпатической нервной активности как при АГ, так и при ожирении, а также при их сочетании.

Уже на начальных стадиях АГ даже без метаболических расстройств обнаруживается повышение симпатической нервной активности. В классических исследованиях Julius S, et al. [11] у молодых пациентов с пограничной АГ и гиперкинетическим типом кровообращения обнаруживалось повышение концентрации норадреналина плазмы крови. В дальнейшем симпатическая гиперактивация при пограничной и стабильной изолированной АГ у молодых пациентов была подтверждена и при микронейрографии [12], и при определении спилловера норадреналина [12]. При уже существующей установленной АГ бывает сложно оценить, насколько активация симпатической нервной системы является пусковым механизмом сердечно-сосудистых поражений или отражает повреждения органов-мишеней высокого АД. В результате Фремингемского эпидемиологического исследования было показано, что тахикардия ассоциируется с более тяжким сердечно-сосудистым прогнозом [13]. В настоящее время частота сердечных сокращений выше 80 в минуту рассматривается в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем, собственно стабильная АГ среди лиц среднего и пожилого возраста ассоциировалась с повышенной симпатической нервной активностью [14–21].

АГ “белого халата” или изолированная клиническая гипертензия также ассоциируется с симпатической гиперактивацией. Результаты исследования RAMELA свидетельствовали, что сам по себе феномен “белого халата” связан с повышенной симпати-

ческой активностью, но выраженность активации симпатической нервной системы оказалась ниже, чем при устойчивой АГ [22].

Гиперактивность симпатической нервной системы определяется и при резистентной АГ [21, 23]. По результатам исследований Grassi G, et al. [24] симпатическая нервная активность (микронейрографическая эфферентация) оказалась выше у пациентов с истинно резистентной АГ по сравнению с больными с контролируемой АГ или гипертензией “белого халата”.

Исторически термины резистентной и рефрактерной АГ были взаимозаменяемыми, относясь к пациентам с трудно контролируемым заболеванием. В настоящее время рефрактерная гипертензия является экстремальным фенотипом неконтролируемой или резистентной АГ, при котором невозможно контролировать АД с использованием ≥ 5 антигипертензивных препаратов разных классов, обязательно включающих тиазид длительного действия или тиазидоподобный диуретик, такой как хлорталидон, и антагонист альдостерона, такой как спиронолактон. Исходя из данного определения, рефрактерная гипертензия встречается редко, составляя лишь 5–10% резистентных гипертензивных пациентов. Рефрактерность к антигипертензивной терапии связывают с повышенной симпатической активностью [25, 26] и в качестве точки приложения для коррекции терапии рассматривают широкое применение бета-адреноблокаторов, в частности, бисопролола, в составе комбинированного лечения.

В августе 2018г опубликованы новые рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией [27], предложившие упрощенный подход к лечению пациентов с АГ, отдающий предпочтение использованию фиксированных комбинаций препаратов в 1 таблетке (стратегия “1 таблетки”), содержащих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) в сочетании с блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком. Акцент на преимущественном использовании фиксированных комбинаций АГП аргументирован большей эффективностью комбинированной терапии и лучшей приверженностью пациентов к лечению. Монотерапия АГ осталась возможной для пациентов с АГ 1 ст. с низким СС риском (САД <150 мм рт.ст.) или для очень пожилых (≥ 80 лет) или “хрупких” пациентов. В предыдущих рекомендациях по диагностике и лечению АГ для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде рациональных комбинаций, рекомендовались пять основных классов АГП: иАПФ, БРА, БАБ, БКК и диуретики как доказавшие свою способность эффективно контролировать АД и снижать риск развития СС осложнений и смерти от них [28]. За прошедшее с публикации предыдущих рекомендаций по диагностике и лечению АГ время,

эти выводы были подтверждены результатами недавних мета-анализов [29–32], где основные результаты лечения по снижению АД и положительному влиянию на риск ССО и смертность от ССЗ были сопоставимы для препаратов всех пяти основных групп АГП. Поэтому в новых рекомендациях 2018г. в качестве базовой антигипертензивной терапии сохранены все 5 классов препаратов (IA), но порядок их назначения значительно изменился. Какова же роль бета-адреноблокаторов в новых рекомендациях ESC/ESH по АГ и когда пациенту с АГ нужно назначить БАБ?

Несмотря на то, что практически всем пациентам с АГ рекомендовано назначение фиксированных комбинаций препаратов в 1 таблетке, бета-адреноблокаторы можно назначить на любом этапе лечения, в том числе, и на старте терапии АГ, если имеются показания для их использования. Бета-адреноблокаторы необходимо назначить пациентам с сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий (ФП), при необходимости контроля ЧСС, во время беременности или молодым женщинам, планирующим беременность. И такие пациенты составляют существенную часть среди страдающих артериальной гипертензией, т.к. АГ часто ассоциирована с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, распространенность ФП составляет около 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [33, 34] и повышается у пожилых людей [35], а также при наличии ассоциированных состояний, таких как АГ, ХСН, ИБС, ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек [36–42]. Бета-адреноблокаторы у пациентов с ФП, в том числе и при наличии АГ, были и остаются основной группой препаратов, используемых для острого и длительного контроля частоты сердечных сокращений. Абсолютные противопоказания к назначению БАБ почти не изменились, и эта группа антигипертензивных препаратов по-прежнему не должна применяться у пациентов с бронхиальной астмой, брадикардией (частота сердечных сокращений, ЧСС <60 уд./мин) и атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени. Но пациентам с атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени и симптомной брадикардией показана имплантация электрокардиостимулятора, после чего к назначению БАБ уже не будет абсолютных противопоказаний. Особо стоит отметить, что из относительных противопоказаний к назначению БАБ исключена хроническая обструктивная болезнь легких.

Впервые в рекомендациях высокая частота сердечных сокращений (ЧСС >80 уд./мин в покое) определена как фактор сердечно-сосудистого риска. Увеличение ЧСС в покое уже давно рассматривается как маркер риска СС смерти и смерти от всех причин как в популяции [43–45], так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ИБС [46, 47] и ХСН [48]. Уменьшение ЧСС во время лечения оказывает положительное влияние на прогноз [49, 50]. Однако до недавнего времени прогностическая ценность ЧСС в покое у пациентов с АГ была спорна, несмотря на тот факт, что еще Фремингемское исследование показало зависимость ЧСС с общей, сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от ИБС у пациентов с АГ [51]. Важную роль в недооценке ЧСС как фактора сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ сыграло исследование ASCOT, в котором показано отсутствие прогностической роли ЧСС на фоне лечения БАБ у пациентов с АГ [52]. Однако в последующих исследованиях прогностическая роль ЧСС получила свое подтверждение. В исследовании LIFE продемонстрирован достоверно больший риск ССО у пациентов с АГ и ЧСС >84 уд./мин [53]. Позже субанализ исследования VALUE показал, что у пациентов, достигших целевого уровня АД, риск развития ССО увеличивается на 16% при повышении ЧСС на каждые 10 уд./мин [54]. В крупном эпидемиологическом исследовании, инициированном клиникой Мейо, ЧСС в покое более 79 уд./мин у пациентов с АГ ассоциировалась с повышением риска общей и сердечно-сосудистой смерти [55]. Результаты этих и многих других исследований, позволили определить ЧСС как самостоятельный фактор риска ССО и смерти от них у пациентов с АГ. Минимум 1/3 пациентов с АГ без других ССЗ нуждаются в терапии бета-адреноблокаторами из-за наличия у них синусовой тахикардии с ЧСС >80 уд./мин.

Таким образом, новые рекомендации оставляют БАБ в числе основных классов АГП, рекомендуют их к назначению на любом этапе лечения при наличии показаний и вводят новый критерий повышения СС риска в виде ЧСС в покое >80 уд./мин, который необходимо не только учитывать при определении СС риска, но и контролировать с помощью медикаментозной терапии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182.
4. Collins R, Peto R, McMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
5. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114:1004-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.

6. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1136-43.
7. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;48:1359-65. doi:10.1007/s00125-005-1798-z.
8. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904. doi:10.1172/JCI118235.
9. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2000;36:538-42.
10. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1125-33.
11. Julius S, Krause L, Schork NJ, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michign. *J Hypertens*. 1991;9:77-84.
12. Anderson EA, Sinkay CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1988;14:1277-83.
13. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:647-6.
14. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens*. 2000;18:587-93.
15. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1711-7.
16. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:126-32.
17. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108:560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
18. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:217-22. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.10.010. 44.
19. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115:1999-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668863.
20. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*. 2009;53:205-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121467.
21. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114:1804-14. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
22. Bombelli M, Facchetti R, Brambilla G, et al. Clinic, home, 24-hour blood pressure profiles and clinical correlates in resistant hypertension: data from the PAMELA study. *J Hypertens*. 2012;30:e53.
23. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from PB-CARE study. *J Hypertens*. 2013;31:2018-24. doi:10.1097/HJH.0b013e328363823f.
24. Grassi G, Bombelli M, Buzzi S, et al. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertension Research*. 2014;37:479-83. doi:10.1038/hr.2014.25.
25. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026.
26. Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, et al. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9:397-402. doi:10.1016/j.jash.2015.03.005.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(Issue 33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2013;34:2159-219. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
29. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574.
30. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150-60. doi:10.1097/HJH.0000000000001547.
32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
33. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-8. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
34. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
35. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
36. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
37. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:e143-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759.
38. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-24. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
39. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
40. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167:2412-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.184.
41. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005451.
42. Chiang CE, Naditch-Bruce L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:632-9. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749.
43. Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J*. 2008;29:2772-81. doi:10.1093/eurheartj/ehn435.
44. Jouven X, Empana JP, Escolano S, et al. Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol*. 2009;103:279-83. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.071.
45. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA*. 2011;306:2579-87. doi:10.1001/jama.2011.1826.
46. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH, et al. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol*. 2004;27:80-6.
47. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26:967-74.
48. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817-21. doi:10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
49. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:823-30.
50. Palatini P. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target to treatment? *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:46-60. doi:10.1016/j.pcard.2009.05.005.
51. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125(4):1148-54.
52. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1154-61. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.087.
53. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2010;31:2271-9. doi:10.1093/eurheartj/ehq225.
54. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):685-92. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.025.
55. Saxena A, Minton D, Lee DC, et al. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(12):1420-6. doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.011.

Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики

Недогода С. В., Сабанов А. В.

Цель. Оценить особенности фармакотерапии при достижении различных уровней целевого артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с отсутствием или наличием коморбидных заболеваний в условиях реальной амбулаторной практики.

Материал и методы. В открытом многоцентровом наблюдательном исследовании врачами амбулаторного звена заполнялись оригинальные анкеты пациента, в которых отражались демографические данные пациентов, наличие у них коморбидных заболеваний и состояний, назначаемых антигипертензивных препаратов и достигнутых на фоне их приема уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, зафиксированного во время визита к врачу, индекс массы тела (ИМТ), уровни креатинина и глюкозы крови, а также сведения о табакокурении. Полученные данные были стратифицированы на группы в зависимости от уровня АД, достигнутого у пациентов на фоне проводимой терапии, а также в зависимости от имеющихся заболеваний. Оценивалась частота назначения классов антигипертензивных препаратов, количество компонентов терапии и назначенных таблетированных лекарственных форм (количество таблеток). Также оценивалась частота назначений фиксированных комбинаций (ФК).

Результаты. В исследование были включены данные 2073 пациентов. Они были разделены на шесть групп в соответствии с уровнем достигнутого АД. По демографическим и антропометрическим показателям, а также по гендерному представлению группы были сопоставимы. У пациентов первой группы на фоне проводимой терапии были достигнуты наименьшие значения АД — 120-129/80 мм рт.ст. У них реже, чем в других группах, выявлялись коморбидные заболевания, реже назначались тиазидные/тиазидоподобные диуретики (ТД), а ФК назначались в 33,8%. У пациентов второй группы уровень АД составлял 130-139/80 мм рт.ст., длительность АГ была наименьшей, им наиболее часто назначались блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ТД, а доля ФК была максимальной среди сравниваемых групп — 42,3%. В третьей группе уровень АД составлял 120-139/80-89 мм рт.ст. Этим пациентам наиболее часто назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), но реже БРА, частота назначений ФК — 37,8%. Уровень АД у пациентов четвертой группы не соответствовал целевому значению САД (≥ 140 мм рт.ст.), в пятой группе — целевому значению ДАД (> 90 мм рт.ст.), а в шестой группе — целевым значениям САД и ДАД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.). Их доли в общей выборке составляли 19,9%, 4,1%, и 41,2%, соответственно. Пациенты из этих групп чаще имели коморбидные заболевания, им чаще назначалось четыре и более компонентов терапии. Уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) достигался в 4,2%, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в 8,3%. В этих группах отмечена высокая частота назначений бета-адреноблокаторов (ББ). У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) уровень АД 130-139/80 мм рт.ст. зафиксирован в 7,9%. Среди пациентов с перенесенным инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) рекомендованный уровень АД (120-129/80 мм рт.ст.) был достигнут в 2%. В общей выборке пациентов один компонент антигипертензивной терапии (АГТ) назначался в 5,8%, два — в 48,3%, три — в 34,7%, четыре и более — в 11,2%.

Заключение. Целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. достигнут в 34,8% случаев, а уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст. только у 11,5% пациентов. У этих пациентов реже наблюдались коморбидные состояния, из гипотензивных препаратов чаще всего применялись ИАПФ, ББ или ТД, отмечалось преимущественное назначение двухкомпонентной АГТ, которая чаще всего была представлена в виде двух таблеток.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями выявлена крайне низкая доля достижения целевого уровня АД: при СД 2 — 4,2%, при ХБП — 7,9%, при ИБС —

8,3%, при инсульте/ТИА — 2%. Среди пациентов всей выборки чаще всего назначалась двух- и трехкомпонентная АГТ (48,3% и 34,7%, соответственно). Большее количество компонентов АГТ назначалось пациентам с несколькими коморбидными состояниями, а, следовательно, с более тяжелым течением АГ.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):100–109

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевой уровень артериального давления, коморбидность, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации лекарственных средств.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Публикация статьи поддержана компанией Сервье, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Благодарности. Архипов М. В., Володина Е. Н., Галин П. Ю., Гапон Л. И., Грехова Л. В., Гуляева Е. П., Давидович И. М., Демчук Т. И., Ежов А. В., Ефремушкина А. А., Збышевская Е. В., Звартау Н. Э., Злодеев К. В., Знаменская И. А., Коваленко Т. Г., Коваль А. П., Кореннова О. Ю., Кузьмин В. П., Кулибаба Е. В., Лапшина С. А., Лебедев С. В., Либов И. А., Мережанова А. А., Минушкина Л. О., Невзорова В. А., Одинцова С. Н., Осипова О. А., Попова М. А., Рюхина И. Ю., Рябихин Е. А., Сергиенко И. В., Соколов И. М., Тавлуева Е. В., Толпыгина С. Н., Трошина А. А., Трунина Т. П., Труфанова Н. Л., Фендрикова А. В., Фролова Е. В., Хайрутдинова Г. И., Хохлов Р. А., Храмцова Н. А., Царева В. М., Шапошник И. И., Шафранская Р. П.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Сабанов А. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, ORCID: 0000-0003-4170-1332.

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

АА — альфа-адреноблокаторы, АБА — альфа- и бета-адреноблокаторы, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КСД — калийсберегающие диуретики, ПД — петлевые диуретики, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарным диабетом 2 типа, ТД — тиазидные/тиазидоподобные диуретики, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — фиксированные комбинации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 15.10.2018

Рецензия получена 31.10.2018

Принята к публикации 13.11.2018

Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice

Nedogoda S. V., Sabanov A. V.

Aim. To evaluate the features of pharmacotherapy in achieving different levels of target blood pressure (BP) in patients with arterial hypertension (AH) with the absence or presence of comorbid diseases in real outpatient practice.

Material and methods. At the open multicenter observational study, outpatient physicians filled original patient questionnaires, which reflected the demographic data of patients, the presence of comorbid diseases and conditions prescribed antihypertensive drugs and achieved during treatment with their use levels of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (BP), body mass index (BMI), creatinine and blood glucose levels, as well as information about smoking. The obtained data were stratified into groups depending by the level of blood pressure achieved in patients during the therapy, as well as depending on the existing comorbid diseases. Estimated rate of prescription of antihypertensive agents, the number of components of therapy, the number assigned to tableted dosage forms (tablets). We also evaluated the frequency assignments of fixed combinations (FC).

Results. The study included data from 2073 patients. They were divided into six groups according to the level of BP achieved. The groups were comparable by demographic and anthropometric characteristics, as well as in gender representation. In patients of the first group on the background of therapy were achieved the lowest values of blood pressure — 120-129/<80 mm Hg. art. They were less likely than other groups to detect comorbid diseases, less frequently prescribed thiazide/thiazide-like diuretics (TD), and FC were prescribed in 33,8%. In patients of the second group the blood pressure level was 130-139/<80 mm Hg. art., the duration of hypertension was the smallest, they were most often prescribed angiotensin II receptor blockers (ARBs) and so on, and the share of FC was the maximum among the compared groups — 42,3%. In the third group, the blood pressure level was 120-139/80-89 mm Hg. St. These patients are most often prescribed angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi), but rarely angiotensin receptors blockers (ARB), frequency assignments of FC — 37,8%. The level of blood pressure in patients of the fourth group who did not achieved the target value of SBP (≥ 140 mm Hg), in the fifth group — the target value of DBP (> 90 mm Hg), and in the sixth group — the target values of SBP (≥ 140)/ > 90 mm Hg. art.). Their share in the total sample was 19,9%, 4,1%, and 41,2%, respectively. Patients from these groups were more likely to have comorbid diseases, they were more often prescribed four or more components of therapy. BP level < 130 / < 80 mm Hg in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) was achieved in 4,2%, in patients with coronary heart disease (CHD) in 8,3%. In these groups, a high frequency of beta-blockers (BB) was noted. Patients with chronic kidney disease (CKD) had blood pressure levels of 130-139/<80 mm Hg was 7,9%. Among patients with stroke/transient ischemic attack (TIA) blood pressure 120-129/<80 mm Hg was achieved in 2%. In the general sample of patients, one component of antihypertensive therapy was prescribed in 5,8%, two — in 48,3%, three — in 34,7%, four or more — in 11,2%.

Conclusion. Target blood pressure $< 140/90$ mm Hg was achieved at 34,8%, and the level of blood pressure $< 130/80$ mm Hg — only at 11,5% of patients. In these patients, comorbid diseases were less often observed, from hypotensive drugs, ACEi, BB or TD were most often used, the predominant appointment of two-component antihypertensive therapy was noted, which was most often presented in the form of two tablets. In patients with comorbid diseases revealed a very low proportion of achieving the target level of blood pressure: with DM 2 — 4,2%, with CKD — 7,9%, with IHD — 8,3%, with stroke/TIA — 2%. Among the patients of the whole sample, two- and three-component antihypertensive therapy was most often prescribed (48,3% and 34,7%, respectively). A greater number of antihypertensive components were prescribed to patients with several comorbid diseases, and, consequently, with a more severe course of hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):100–109

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>

Key words: arterial hypertension, target blood pressure, comorbid diseases, antihypertensive therapy, fixed combinations of drugs.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The publication of the article is supported by Servier, which had not a bearing on the results of the study and the authors' own opinion.

Acknowledgements. Arkhipov M. V., Volodina E. N., Galin P. Yu., Gapon L. I., Grekhova L. V., Gulyaeva E. P., Davidovich I. M., Demchuk T. I., Ezhov A. V., Efremushkina A. A., Zbyshevskaya E. V., Zvartau N. E., Zlodeyev K. V., Znamenskaya I. A., Kovalenko T. G., Koval A. P., Korennova O. Yu., Kuzmin V. P., Kulibaba E. V., Lapshina S. A., Lebedev S. V., Libov I. A., Merezhanova A. A., Minushkina L. O., Nevzorova V. A., Odintsova S. N., Osipova O. A., Popova M. A., Ryukhina I. Yu., Ryabikhin E. A., Sergienko I. V., Sokolov I. M., Tavluyeva E. V., Tolpygina S. N., Troshina A. A., Trunina T. P., Trufanova N. L., Fendrikova A. V., Frolova E. V., Khairutdinova G. I., Khokhlov R. A., Khramtsova N. A., Tsareva V. M., Shaposhnik I. I., Shafranskaya R. P.

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

Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Sabanov A. V. ORCID: 0000-0003-4170-1332.

Received: 15.10.2018 **Revision Received:** 31.10.2018 **Accepted:** 13.11.2018

В Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее важных факторов риска инсульта, инфаркта миокарда (ОИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) [1]. Ключевым механизмом, позволяющим снизить этот риск, является достижение целевого уровня артериального давления (АД). Однако по разным данным только от 22 до 50% пациентов, получающих АГТ, достигают его [2]. В течение последнего года появились новые рекомендации [3, 4], в которых обосновывается необходимость достижения более низкого целевого уровня АД, который принят в настоящее время, что, вероятно, может привести к еще большему сокращению доли пациентов с АГ,

значения АД которых соответствует предъявляемым требованиям, т.е. $< 130/80$ мм рт.ст.

Для имплементации нового уровня целевого АД в реальную клиническую практику потребуются время, поэтому чрезвычайно важно понимать существующую сегодня позицию по достижению ранее рекомендованного уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. и уровней АД, предлагаемых в новых рекомендациях, у пациентов с отсутствием или наличием различных коморбидных состояний и/или заболеваний, а также оценить применяемые для этого фармакотерапевтические подходы. Было инициировано проведение исследования, посвященного изучению характера АГТ при достижении целевого АД в реальной амбулаторной практике.

Цель исследования. Оценить особенности фармакотерапии при достижении различных уровней целевого АД у пациентов с АГ с отсутствием или наличием коморбидных заболеваний в условиях реальной амбулаторной практики.

Материал и методы

Выполнено многоцентровое (всего 45 центров в 36 городах РФ) открытое наблюдательное исследование (данные о исследователях-участниках представлены в приложении 1). Врачами-терапевтами и кардиологами амбулаторного звена заполнялись специально разработанные для исследования оригинальные анкеты пациента, в которых отражались демографические данные пациентов с АГ, данные об имеющихся у них коморбидных заболеваниях и состояниях, назначаемых антигипертензивных препаратах и достигнутых на фоне их приема уровнях систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, зафиксированного во время визита к врачу (т.е. “офисное” измерение АД), индекс массы тела (ИМТ), уровни креатинина и глюкозы крови, а также данные о табакокурении. Для обеспечения репрезентативности выборки лиц, участвующих в исследовании, врач включал в программу последовательно пришедших пациентов с АГ. Критериями включения являлись: заполнение формы и подписание информированного согласия, возраст более 18 лет, верифицированный диагноз “Артериальная гипертензия”, прием антигипертензивных средств, в том числе в виде свободных или фиксированных комбинаций, вне зависимости от достижения целевых цифр АД. Критериями, исключающими участие в исследовании, были: отсутствие информированного согласия, возраст менее 18 лет, госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями за прошедшие 3 месяца (включая реваскуляризацию); тяжелое течение и/или выраженная декомпенсация ХСН, ХБП, печеночная недостаточность; симптоматическая гиперурикемия/подагра; беременность, период грудного вскармливания. После сбора первичной информации данные пациентов общей выборки были стратифицированы на группы в зависимости от уровня, достигнутого на фоне проводимой терапии АД. Группы сравнивались по демографическим показателям, структуре коморбидных заболеваний, а также по АГТ, которая оценивалась с различных позиций. Во-первых, по частоте назначения групп гипотензивных препаратов, которые были представлены как в виде монокомпонентных лекарственных форм, так и входили в состав фиксированных комбинаций. Во-вторых — по количеству компонентов терапии (т.е. общему количеству гипотензивных препаратов, входящих в состав всех таблетированных лекарственных форм (далее — таблеток), назначенных каждому из пациен-

тов. В-третьих — по количеству таблеток, назначенных каждому из пациентов. В качестве основных групп гипотензивных препаратов рассматривались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), тиазидные/тиазидоподобные диуретики (ТД) и бета-адреноблокаторы (ББ). К другим группам гипотензивных препаратов были отнесены такие препараты, как альфа-адреноблокаторы (АА), альфа- и бета-адреноблокаторы (АБА), калийсберегающие диуретики (КСД) и петлевые диуретики (ПД). Кроме того, оценивалась частота назначений фиксированных комбинаций.

Анализ полученной информации осуществлялся с помощью специально разработанной оригинальной электронной базы данных. Результаты представлены посредством описательной статистики.

Результаты

Проведенное анкетирование позволило выбрать для дальнейшего анализа 2073 анкеты пациентов, характеристики которых соответствовали критериями включения. Данная выборка состояла из 869 (41,9%) мужчин и 1204 (58,1%) женщин. Средний возраст мужчин и женщин составлял $59,5 \pm 3,7$ и $63,6 \pm 4,1$ лет; средняя продолжительность АГ — $10,6 \pm 2,4$ и $13,0 \pm 3,8$ лет; среднее значение ИМТ — $28,3 \pm 3,3$ и $29,1 \pm 3,3$; подтвержденная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у 58,5% и 53,0%; ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 48,8% и 35,8%; перенесенный ранее острый инфаркт миокарда (ОИМ) у 4,0% и 1,7%; перенесенный ранее инсульт (ишемический или геморрагический) у 1,8% и 2,7%; хроническая болезнь почек у 15,3% и 14,0%; наличие сахарного диабета 2 типа (СД 2) у 19,1% и 22,1%, соответственно.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Основные характеристики групп, стратифицированных по уровню АД, достигнутого на момент исследования, представлены в таблице 1.

Сравниваемые группы по демографическим и антропометрическим показателям, а также по гендерному представлению, в целом, были сопоставимы. У пациентов первой группы на фоне проводимой терапии были достигнуты наименьшие значения САД и ДАД, которые удовлетворяют не только текущим рекомендациям, но и соответствуют тем, которые предложены в новой редакции. У пациентов этой группы реже, чем в других группах, отмечался диагностированный СД 2, несколько реже — перенесенный ОИМ и инсульт. В структуре количества компо-

Таблица 1

Данные пациентов в соответствии с достигнутыми значениями АД

Группы		1	2	3	4	5	6
Уровни АД, мм рт.ст.	САД	120-129	130-139	120-139	≥140	<140	≥140
	ДАД	<80	<80	80-89	<90	≥90	≥90
Количество в группе, N		160	78	484	412	84	855
Доля в общей выборке, %		7,7	3,8	23,3	19,9	4,1	41,2
Возраст, годы (M±m)		62,6±10,9	64,6±9,9	61,4±11,5	64,1±10,8	57,7±10,4	61,1±11,1
Мужчины/женщины, %		40,6/59,4	46,2/53,8	48,3/51,7	40,5/59,5	39,3/60,7	39,1/60,9
ИМТ кг/м ² (M±m)		28,7±6	28,1±3,9	28,8±4,8	29,6±5,1	29,9±5	30,3±5,2
Длительность АГ, лет (M±m)		11,7±8,4	10±7,4	11±8,9	13,4±8,9	11,5±9	12,3±8,7
Курение, %		22,5	19,2	22,5	19,7	23,8	20,9
ГЛЖ, %		53,8	64,1	50,2	54,9	46,4	58,7
СД 2, %		11,3	17,9	17,1	25,7	22,6	22,5
ХБП, %		15	11,5	13,4	16	8,3	15,3
ИБС, %		44,4	46,2	41,9	45,9	36,9	38,1
ОИМ, %		1,9	2,6	3,7	3,2	2,4	2
Инсульт/ТИА, %		0,6	0	1,2	3,4	2,4	3
Сред. САД, мм рт.ст. (M±m)		116±7,9	131,9±2,6	127,2±6,1	151,3±12,6	130,3±5,2	158,2±14,1
Сред. ДАД, мм рт.ст. (M±m)		70,3±5,4	71,2±8,1	80,8±1,8	79,2±7,5	92,7±6,2	95,1±6,4
ЧСС, уд./мин. (M±m)		68,9±9,3	69,9±12,3	69±7,3	70,6±9,6	72,8±8,7	74,4±10,4
Креатинин, мкмоль/л (M±m)		86,3±24,6	85,3±18,2	87,1±20,7	91,2±26,6	88,2±18,9	89,6±21,2
Глюкоза крови ммоль/л (M±m)		5,4±1,1	5,4±0,9	5,6±2,5	5,8±1,4	5,6±1,1	6±2,6
Длительность текущей терапии, лет (M±m)		2,3±2,0	2,5±2,2	2,3±2,4	2,4±2,3	2,2±2,9	2,2±2,2
Частота назначения различных групп гипотензивных препаратов							
иАПФ, %		23,2	22,7	26,5	23,5	24,6	21,5
БРА, %		14,6	16	10,8	15,3	13,5	15,9
ТД, %		19,1	24,2	20,7	21,3	21,7	21,4
БМКК, %		18,3	17	20,2	15,9	16,4	18,3
ББ, %		20,1	17	19,3	20	20,8	19,4
Другие препараты, %		4,8	3,1	2,5	4	2,9	3,4
Количество компонентов антигипертензивной терапии							
В среднем (M±m)		2,4±0,8	2,5±0,8	2,5±0,8	2,5±0,9	2,5±0,8	2,5±0,8
Один компонент, %		8,8	3,9	6	7,8	4,8	4,3
Два компонента, %		50,3	51,3	47	44,4	57,8	49,2
Три компонента, %		33,3	36,8	35,4	35	26,5	34,9
Четыре и более компонента, %		7,5	7,9	11,6	12,4	10,8	10,9
Количество назначенных таблеток							
В среднем (M±m)		2,1±0,8	2,1±0,8	2,1±0,8	2,2±0,8	2,1±0,9	2,2±0,8
Одна таблетка, %		24,4	23,4	20,5	19,2	25	18,1
Две таблетки, %		51,3	51,9	50	44,9	52,4	52
Три таблетки, %		18,1	18,2	23,8	27,9	14,3	24,9
Четыре и более таблеток, %		6,3	6,5	5,8	7,5	8,3	4,3
Частота назначений фиксированных комбинаций							
Назначений в группе, %		33,8	42,3	37,8	29,1	39,3	37,1

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОИМ — острый инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарным диабетом 2 типа, ТД — тиазидные/тиазидоподобные диуретики, ХБП — хроническая болезнь почек.

нентов назначенной этим пациентам АГТ доминировала двухкомпонентная схема. По сравнению с другими группами, прием лишь одного компонента отмечался чаще, а четырех и более компонентов — реже. Отмечается более редкое использование у паци-

ентов этой группы ТД. Более трети препаратов назначалось в виде фиксированных комбинаций.

Во второй группе целевой уровень САД также соответствует новой редакции рекомендаций, в которой эти значения принимаются за целевые на начальном

Таблица 2

Данные пациентов с коморбидной патологией, у которых были достигнуты рекомендуемые значения АД

Группы	СД 2	ХБП	ИБС
Уровни АД, мм рт.ст.			
САД	<130	130-139	<130
ДАД	<80	<80	<80
Количество в группе из числа пациентов с данным заболеванием в общей выборке, N	18 (из 432)	24 (из 302)	71 (из 856)
Доля в выборке с данным заболеванием, %	4,2	7,9	8,3
Возраст, годы (M±m)	68,3±9,0	66,5±9,5	65,9±9,9
Мужчины/женщины, %	38,9/61,1	41,7/58,3	45,1/54,9
ИМТ кг/м ²	30,4±2,8	29,0±3,2	28,5±3,7
Длительность АГ, лет	13,2±8,3	14,0±7,7	13,6±9
Курение, %	11,1	16,7	25,4
ГЛЖ, %	61,1	58,3	59,2
СД 2, %	100	33,3	14,1
ХБП, %	44,4	100	16,9
ИБС, %	55,6	50	100
ОИМ, %	0	0	4,2
Инсульт/ТИА, %	5,6	0	0
САД, мм рт.ст. (M±m)	116,2±6,2	113,5±10,3	115,9±7,9
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	67,5±7,1	70,3±4,4	70,2±5,3
ЧСС, уд./мин (M±m)	70,1±7,9	70,7±10,9	68,4±11,9
Креатинин, мкмоль/л (M±m)	101,9±37,1	103,5±42,1	87,3±29,3
Глюкоза крови ммоль/л (M±m)	7±1,9	6±1,7	5,5±1,3
Длительность текущей терапии, лет (M±m)	2,7±2,4	2,1±2,1	2,3±2,1
Частота назначения различных групп гипотензивных препаратов			
иАПФ, %	24,5	20,6	22,1
БРА, %	9,4	15,9	13,4
ТД, %	17	19	15,7
БМКК, %	18,9	17,5	17,4
ББ, %	22,6	22,2	29,1
Другие препараты, %	7,6	4,8	2,4
Частота назначения компонентов антигипертензивной терапии			
В среднем (M±m)	2,9±1,1	2,6±0,7	2,2±0,7
Один компонент, %	5,6	4,2	7
Два компонента, %	38,9	37,5	45,1
Три компонента, %	38,9	50,0	40,8
Четыре и более компонента, %	16,7	8,3	7
Количество назначенных таблеток			
В среднем (M±m)	2,8±0,9	2,5±0,9	2,5±0,7
Одна таблетка, %	5,6	16,7	11,3
Две таблетки, %	33,3	29,2	59,2
Три таблетки, %	38,9	45,8	25,4
Четыре и более таблеток, %	22,2	8,3	4,2
Частота назначений фиксированных комбинаций			
Назначений в группе, %	11,1	16,7	23,9

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОИМ — острый инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарным диабетом 2 типа, ТД — тиазидные/тиазидоподобные диуретики, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

этапе АГТ. Данная группа была самой малочисленной. Ее доля в общей выборке не превышала 3,8%. У пациентов этой группы отмечается наименьшая длительность АГ, отсутствие в анамнезе перенесенного

инсульта, но наиболее часто встречается ГЛЖ. Из антигипертензивных препаратов им чаще назначали БРА и ТД, но реже ББ. Чаще всего терапия состояла из двух компонентов, реже — из трех. По сравнению

Таблица 3

Количество компонентов антигипертензивной терапии и достигнутые на фоне их приема уровни АД

Количество компонентов антигипертензивной терапии	1	2	3	4 и более
Частота назначения в общей выборке				
Частота, %	5,8	48,3	34,7	11,2
Уровни АД, достигнутые на фоне терапии				
сред. САД, мм рт.ст. (M±m)	141,1±17,1	144±19	144,5±19,1	145,5±19,7
сред. ДАД, мм рт.ст. (M±m)	83,9±9,5	86,3±10,8	85,2±10,9	85,4±10,1

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

с другими группами, доля назначений фиксированных комбинаций была наибольшей и составляла 42,3%.

Третья группа по достигнутому уровню АД соответствует только текущим рекомендациям, поскольку значения ДАД находятся в пределах 80-89 мм рт.ст., что не удовлетворяет новой редакции рекомендаций (ДАД определено <80 мм рт.ст.). В общей выборке доля пациентов с такими значениями АД составила 23,3%. В этой группе чаще, чем в других, назначались иАПФ, но реже БРА. Терапия чаще была представлена двухкомпонентной, несколько реже — трехкомпонентной схемой. Половина пациентов из группы получали по две таблетки. Фиксированные комбинации назначались в 37,8%.

В четвертой группе не был достигнут целевой уровень САД. Он составлял 140 и более мм рт.ст. По сравнению с другими группами, длительность АГ была наибольшей, чаще был распространен СД 2, ХБП, перенесенный ранее инсульт, а также был выше уровень креатинина. Особенности фармакотерапии являлось более частое, чем в других группах, назначение трех и менее частое назначение двух таблеток. Доля назначений фиксированных комбинаций также была наименьшей среди других групп — 29,1%.

Пятая группа была одной из малочисленных и составляла 4,1% в общей выборке. Пациенты этой группы не достигали целевого ДАД, который был 90 и более мм рт.ст. Табакокурение в этой группе отмечалось чаще, а ГЛЖ, ХБП (значимо) и ИБС реже, чем в других. По сравнению с другими группами, наиболее часто назначалась двухкомпонентная и реже трехкомпонентная терапия. Также реже назначались три, но чаще четыре и более таблеток. На долю фиксированных комбинаций приходилось 39,3%.

Шестая группа отражала данные пациентов, у которых не были достигнуты целевые уровни САД и ДАД. Она была самой большой и составляла 41,2% в структуре общей выборки. У пациентов этой группы отмечалась наибольшая ЧСС и уровень глюкозы крови. По сравнению с другими группами назначение только одной таблетки отмечалось реже. Фиксированные комбинации составили 37,1% всех назначений.

Поскольку в новой редакции рекомендаций рассмотрены различные целевые значения АД в группах пациентов с коморбидными заболеваниями,

отдельно рассматривались показатели пациентов с СД 2, ХБП, ИБС и перенесенным инсультом/ТИА в анамнезе, у которых предлагаемые уровни АД были достигнуты. Эти данные представлены в таблице 2.

В общей выборке были 432 пациента с СД 2. Их средний возраст составлял 64,2±9,2, а уровень САД/ДАД — 147±18,3/86±11,1 мм рт.ст., ЧСС 72,1±8,4 уд./мин. Среди них только у 18 были достигнуты целевые значения АД <130/80 мм рт.ст., что составило всего 4,2%. Особенности этой группы были значительный ИМТ, высокая распространенность ГЛЖ и ХБП, высокий уровень креатинина и глюкозы крови, невысокая частота табакокурения. Среди групп гипотензивных препаратов наиболее часто назначались иАПФ (24,5%) и ББ (22,6%), а БРА — только в 9,4%. Отмечалась высокая частота назначений двух- и трехкомпонентной терапии. В сравнении с другими группами, часто назначались четыре и более компонентов терапии (16,7%), четыре и более таблеток (22,2%), в то время как доля назначения фиксированных комбинаций была достаточно низкая (11,1%).

ХБП была отмечена у 302 пациентов из общей выборки. Средний уровень САД/ДАД у них составлял 144,6±18,6/85,1±11,5 мм рт.ст., что свидетельствовало об отсутствии в большинстве случаев достижения целевых уровней АД. Только у 24 пациентов (7,9% среди пациентов с ХБП) были зафиксированы значения САД/ДАД, соответствующие новой редакции рекомендаций — 130-139/<80 мм рт.ст. В этой группе пациентов отмечался высокий ИМТ, значительная длительность АГ, высокая частота ГЛЖ, высокий уровень креатинина и глюкозы крови. Однако среди них не было пациентов с перенесенным ОИМ и инсультом/ТИА. Из препаратов чаще назначались ББ и иАПФ, а по частоте назначения доминировала трехкомпонентная схема терапии. Наиболее часто назначались три таблетки. Доля назначения фиксированных комбинаций была невысокой и составляла 16,7% от всех назначений.

Наиболее широко в общей выборке были представлены пациенты с ИБС — 856 человек. У них средние значения САД/ДАД составляли 143,3±18,2/84,8±10,9 мм рт.ст., ЧСС — 70,9±9,9 уд./мин. Таким образом, у большинства из них не удавалось достичь целевых значений АД. Тем не менее, у 71 пациента были достиг-

нуты значения целевых значений, отвечающих новой редакции рекомендаций — $<130/ <80$ мм рт.ст. Их доля среди пациентов с ИБС составила 8,3%. В этой группе была отмечена высокая частота табакокурения, высокий ИМТ, высокая распространенность ГЛЖ, перенесенного ОИМ, ХБП и инсульта/ТИА. Чаше всего этим пациентам назначалась ББ и иАПФ. По количеству назначенных компонентов лидировала двух-, несколько реже трехкомпонентная терапия, которая предписывалась наиболее часто в виде трех, реже двух таблеток. Доля комбинированных препаратов составляла 23,9% от всех назначений.

В общей выборке было 49 пациентов, перенесших инсульт/ТИА. Средние значения САД/ДАД составляли $143,3 \pm 18,2/84,8 \pm 10,9$ мм рт.ст., ЧСС — $70,9 \pm 9,9$ уд./мин. В новых рекомендациях целевой уровень САД/ДАД для таких пациентов определен в границах $<120-129/ <80$ мм рт.ст. Лишь у одного пациента достигнутый уровень АД составил $120/70$ мм рт.ст., еще у шести — $<140/ <90$ мм рт.ст. Таким образом, в совокупности, достичь целевых значений АД, соответствующих предложенным ранее, удалось у 14,3% в группе, а соответствующих новым рекомендациям — у 2,0%.

Также был выполнен анализ количества компонентов АГТ и достигнутого на фоне их приема уровня АД в целом по выборке (табл. 3).

В изучаемой выборке пациентов наблюдалось наиболее частое назначение двух-, реже трехкомпонентной терапии. Также было показано, что, несмотря на увеличение количества компонентов АГТ, достигнутые на ее фоне значения АД не имели тенденции к снижению.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали недостаточную эффективность АГТ в условиях амбулаторной практики. Из 6 групп пациентов, стратифицированных по уровням АД, достигнутым на фоне проводимой терапии гипотензивными препаратами, в группах 1-3 значения САД/ДАД соответствовали ранее рекомендованному уровню АД $<140/90$ мм рт.ст. Причем только у пациентов первой группы целевые значения АД полностью соответствовали также и новым рекомендациям ($120-129/80$ мм рт.ст.). Во второй группе достигнутые значения АД ($<130-139/80$ мм рт.ст.) соответствовали стартовой терапии, предложенной в новых рекомендациях. Третья группа отвечала ранее принятым целевым значениям АД ($120-139/80-89$ мм рт.ст.), новым рекомендациям не соответствовал уровень ДАД, поскольку был >80 мм рт.ст. Доли пациентов этих групп в общей выборке составили 7,7%, 3,8% и 23,3%, соответственно, в сумме — 34,8%. Именно у такой доли пациентов в соответствии с текущими рекомендациями достигались целевые значения АД,

что несколько меньше, чем по данным российского регистра больных АГ, (целевое АД на последнем визите достигнуто у 44% пациентов) [5], но ближе к результатам исследования ЭССЕ-РФ (целевое АД $<140/90$ мм рт.ст. отмечено менее чем у трети пациентов) [1]. На долю 1-й и 2-й групп (7,7% и 3,8%) в общей сложности пришлось 11,5%, а, следовательно, 88,5% пациентов с АГ из общей выборки не достигнут целевых значений АД, которые бы соответствовали диапазону, предложенному в новых рекомендациях.

Уровень АД у пациентов четвертой группы не соответствовал целевому значению САД (≥ 140 мм рт.ст.), в пятой группе — целевому значению ДАД (>90 мм рт.ст.), а в шестой группе — целевым значениям САД и ДАД ($\geq 140/ >90$ мм рт.ст.). Их доли в общей выборке составляли 19,9%, 4,1%, и 41,2%, соответственно. Таким образом, целевых значений АД $<140/90$ мм рт.ст. в изучаемой выборке на фоне проводимой АГТ не достигли 65,2%, причем наибольшей была доля пациентов, у которых не были достигнуты целевые значения САД и ДАД.

Из обобщенных характеристик пациентов, достигших целевых уровней АД, предложенных в новых рекомендациях, т.е. из первой и второй группы, можно отметить, что у них несколько реже встречался СД 2, перенесенный инсульт, а также перенесенный ОИМ. Из гипотензивных препаратов чаще всего назначались иАПФ, ББ или ТД. Необходимо отметить невысокую частоту назначений БРА. Наиболее часто назначалась двухкомпонентная терапия, тем не менее, в первой группе у пациентов с достигнутым целевым АД, несколько чаще, чем в других группах, назначалась однокомпонентная терапия. Вероятно, это можно объяснить изначально более низким АД, на фоне которого проводилась АГТ, не требующая второго компонента для достижения его целевых значений. Однако подтвердить это предположение не представляется возможным, поскольку дизайн исследования не предполагал оценку исходного уровня АД и динамику его изменения.

Вместе с тем, необходимо отметить, что в группах с достигнутыми целевыми значениями АД в соответствии с новыми рекомендациями, частота назначений четырех и более компонентов терапии была ниже, чем у пациентов, у которых не удалось достичь целевые значения АД в соответствии с предложенными ранее. Увеличение количества компонентов АГТ повышает вероятность достижения целевого уровня АД [6], однако большее количество компонентов назначается также пациентам, резистентным к проводимому лечению [7]. В этой связи можно предположить, что пациенты с достигнутым целевым уровнем АД (1-я и 2-я группы) были более «сохранны», в то время как в других группах необходимых значений АД достичь не удавалось в связи с более высокой

частотой коморбидных заболеваний и более тяжелым течением АГ.

У пациентов второй группы была выявлена наиболее высокая частота назначений комбинированных гипотензивных препаратов (42,3%), что можно расценить как фактор, повышающий вероятность достижения целевого уровня АД [8]. Это также соответствует положению новых рекомендаций об упрощении терапевтических алгоритмов и внедрению у большинства пациентов стратегии “одной таблетки”, т.е. лекарственных форм, представляющих фиксированные комбинации [9].

Анализ показателей групп с коморбидными заболеваниями выявил, что у большинства пациентов с СД 2 целевой уровень АД не был достигнут, ни в соответствии с новой редакцией рекомендаций по АГ, ни в соответствии с более мягкими требованиями “Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом” [10], в которых указано, что у пациентов моложе 70 лет целевые уровни САД/ДАД не должны превышать значений 140/85 мм рт.ст. Доля тех пациентов, у которых был достигнут целевой уровень АД, соответствующий новым критериям, в выборке пациентов с СД 2 составила всего 4,2%. У этих пациентов значительный ИМТ, высокая распространенность ГЛЖ и ХБП, высокий уровень креатинина и глюкозы крови объясняется наличием СД 2. Однако малочисленность группы во многом затрудняет интерпретацию других данных. Так, высокую частоту назначения в этой группе ББ (22,6%) объяснить достаточно сложно, поскольку среди пациентов этой группы не отмечалась высокой ЧСС, требующий коррекции, и не было пациентов, кто имел бы в анамнезе перенесенный ОИМ, предполагающий назначение этих препаратов.

Среди пациентов с ХБП только у 7,9% были зафиксированы целевые уровни АД, соответствующие новым рекомендациям. В этой группе высокий ИМТ, уровня креатинина и глюкозы крови, значительную длительность АГ и высокую частоту ГЛЖ возможно объяснить с позиций патогенеза. Однако, как и в группе пациентов с СД 2, при отсутствии перенесенного ОИМ или высокой ЧСС, объяснить частое назначение ББ представляется затруднительным.

Низкий уровень достижения целевых значений АД в соответствии с новой редакцией рекомендаций отмечался и в группе пациентов с ИБС (8,3%). Высокий ИМТ, высокая распространенность ГЛЖ, перенесенного ОИМ, инсульта/ТИА и ХБП не противоречит патогенезу основного заболевания. В этой группе выявлено наиболее частое назначение ББ, что вполне обоснованно у пациентов с ИБС. Но, несмотря на необходимость назначения многокомпонентной терапии, доля фиксированных комбинаций в этой группе была менее трети.

Особого внимания заслуживает группа пациентов с перенесенным инсультом/ТИА. Среди пациентов этой группы лишь у одного (2,0%) были достигнуты целевые значения АД, соответствующие новой редакции рекомендаций (120-129/<80 мм рт.ст.). Это обстоятельство, с одной стороны, не позволило выполнить анализ качественных характеристик этой группы, а с другой — свидетельствовало о том, что у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе проводилась наименее эффективная АГТ.

В сравниваемых группах чаще всего назначалась двухкомпонентная АГТ, однако пациентам с ХБП чаще (50%) предписывалась терапия, включающая три компонента. Пациенты из этой группы также чаще получали фармакотерапию, состоящую из трех таблеток, т.е. один таблетированный препарат чаще всего содержал один компонент. Это позволяет предположить, что, несмотря на относительно высокую частоту назначений фиксированных комбинаций, она не была достаточной.

Заключение

Результаты проведенного исследования выявили недостаточную эффективность АГТ в условиях амбулаторной практики. В соответствии с ранее принятыми целевыми значениями АД (<140/90 мм рт.ст.), в изученной выборке они достигались только у 34,8% пациентов, в числе которых были и пациенты с целевыми значениями АД, предложенными в новых рекомендациях (<130/80 мм рт.ст.), однако их доля составила 11,5%. У этих пациентов реже наблюдались коморбидные заболевания, из гипотензивных препаратов чаще всего применялись иАПФ, ББ или ТД, отмечалось преимущественное назначение двухкомпонентной АГТ, которая чаще всего была представлена в виде двух таблеток.

У пациентов с коморбидными заболеваниями выявлена крайне низкая доля достижения целевого уровня АД в соответствии с новыми рекомендациями: при СД 2 — 4,2%, при ХБП — 7,9%, при ИБС — 8,3%. У пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе проводилась наименее эффективная АГТ.

Частота назначений фиксированных комбинаций оценивается как недостаточная, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями. У пациентов с СД 2 она составила всего 11,1%.

В общей выборке чаще всего назначалась двух- и трехкомпонентная АГТ (48,3% и 34,7%, соответственно). Большее количество компонентов АГТ назначалось пациентам с несколькими коморбидными заболеваниями, а, следовательно, с более тяжелым течением АГ.

Увеличение количества компонентов АГТ не приводило к лучшему контролю АД.

Благодарности. Архипов М. В., кафедра ФП и ПП УГМУ, г. Екатеринбург; Володина Е. Н., ГБУЗ “Пен-

зенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко”, кардиодиспансер, г. Пенза; Галин П. Ю., Кафедра терапии ОрГМА, г. Оренбург; Гапон Л. И., Тюменский кардиологический центр, г. Тюмень; Грехова Л. В., Кировское областное ГБУ Кировская областная клиническая больница, г. Киров; Гулятьева Е. П., Тюменского кардиологического центра, консультативное отделение, г. Тюмень; Давидович И. М., кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО ДВГМУ, г. Хабаровск; Демчук Т. И., Медицинский центр “Внимание”, г. Новосибирск; Ежов А. В., Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки ИГМА, г. Ижевск; Ефремушкина А. А., КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул; Збышевская Е. В., Кафедра кардиологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург; Звартау Н. Э., НИЛ эпидемиологии СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург; Злодеев К. В., Центр Современной Кардиологии, г. Красноярск; Знаменская И. А., кафедры госпитальной терапии СтГМУ, доцент, г. Ставрополь; Коваленко Т. Г., ФГБУЗ СМКЦ им. Н. А. Семашко ФМБА России, г. Архангельск; Коваль А. П., ГАУЗ Брянская городская поликлиника № 7, г. Брянск; Кореннова О. Ю., кафедра внутренних болезней и семейной медицины ПДО ОмГМУ, г. Омск; Кузьмин В. П., ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, г. Самара; Кулибаба Е. В., Городской кардиологический диспансер, г. Владимир; Лапшина С. А., Республиканская клиническая больница, г. Казань; Лебедев С. В., Тульская областная клиническая больница, г. Тула; Либов И. А., ГБУ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, г. Москва; Мережанова А. А., кафедра внутренних болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Н. Новгород; Минушкина Л. О., ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” УД Президента РФ, г. Москва; Невзорова В. А., Институт терапии ТГМУ, г. Владивосток; Одинцова С. Н., ГБУЗ Архангельской области

Архангельская клиническая поликлиника № 1, г. Архангельск; Осипова О. А., ЦДПМиФО МИ НИУ БелГУ, г. Белгород; Попова М. А., кафедра госпитальной терапии СГМУ, г. Сургут; Рюхи-на И. Ю., БУЗ Вологодской области “Вологодская городская больница № 1”, г. Вологда; Рябихин Е. А., ГУЗ ЯО Областной клинический госпиталь ветеранов войн, г. Ярославль; Сергиенко И. В., ФГБУ РКНПК им. А. Л. Мясникова, г. Москва; Соколов И. М., Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева СГМУ, г. Саратов; Тавлуева Е. В., ГБУ Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша, г. Кемерово; Толпыгина С. Н., ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва; Трошина А. А., Городская клиническая больница № 52, г. Москва; Трунина Т. П., Городская клиническая больница № 11, г. Рязань; Труфанова Н. Л., Новосибирский НИИ Гигиены, г. Новосибирск; Фендрикова А. В., кафедра госпитальной терапии Кубанского Государственного Медицинского университета, г. Краснодар; Фролова Е. В., кафедра семейной медицины, СЗГМУ им. Мечникова, г. Санкт-Петербург; Хайрутдинова Г. И., Кардио-неврологический центр, г. Уфа; Хохлов Р. А., Центр диагностики сердца и сосудов ВОККДЦ, г. Воронеж; Храмцова Н. А., Кафедра терапии и кардиологии ИГМАПО, г. Иркутск; Царева В. М., Областное ГБУ Смоленская областная клиническая больница, г. Смоленск; Шапошник И. И., кафедра пропедевтики внутренних болезней ЮУГМУ, г. Челябинск; Шафранская Р. П., Консультативно-Диагностический Центр Городской больницы, г. Псков.

Финансирование. Публикация статьи поддержана компанией Сервье, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Balanova YuA, Shal'nova SA, et al. Arterial hypertension, 25-64 years of age, prevalence, awareness, treatment and control. According to the research ESSE. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;4:4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4-14.
- Andreeva OYu, Melekhov AV, Gendlin GE, Nikitin IG. Treatment of patients with arterial hypertension in real outpatient practice. Russian medical journal. 2018;24:14-8. (In Russ.) Андреева О. Ю., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. Лечение пациентов с артериальной гипертензией в реальной амбулаторной практике. Российский медицинский журнал. 2018;24:14-8.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. JACC. 2017. doi:10.1016/j.jacc.2017.1.006.4
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021-104.
- Posnenkova OM, Kiselev AR, Gridnev VI, et al. Control of blood pressure in patients with hypertension in the primary health care. Analysis of data from the register of arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(3):4-11. (In Russ.) Посненкова О. М., Киселев А. Р., Гриндев В. И. и др. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):4-11.
- The SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. The New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2103-16.
- Sulimov VA, Rodionov AV. The algorithm of management of patients with arterial hypertension. RMJ. 2014;11:808-10. (In Russ.) Сулимов В. А., Родионов А. В. Алгоритм ведения пациентов с резистентной артериальной гипертензией. РМЖ. 2014;11:808-10.
- Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al. Single-pill vs free equivalent combination therapies for hypertension: A metaanalysis of health care costs and adherence. J. Clin. Hypertension. 2011;13:12:898-909.
- Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA. Treatment of hypertension in patients at high risk. Monotherapy or combination? Lechaschij vrach. 2016;7:17-23. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач. 2016;7:17-23.
- Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. II Dedov, MV Shestakova, Ayu Mayorov. 8th edition. M.: ck PRINT; 2017. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. ISBN 978-5-91487-090-1 doi:10.14341/DM20171S8.

Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: односторонние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1

Марков В.А.^{1,2}, Дупляков Д.В.³, Константинов С.Л.⁴, Клейн Г.В.⁵, Аксентьев С.Б.⁶, Платонов Д.Ю.⁷, Вышлов Е.В.¹, Пономарев Э.А.⁸, Рабинович Р.М.⁷, Макаров Е.Л.⁹, Кулибаба Е.В.¹⁰, Юневич Д.С.⁶, Крицкая О.В.¹¹, Баранов Е.А.¹², Талибов О.Б.¹³, Герасимец Е.А.¹⁴

Цель. Оценить односторонние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1.

Материал и методы. Исследование ФРИДОМ1 проходило в 11 клинических центрах РФ в период 2014–2016 гг. В исследование было включено 382 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом ST (ОИМнST), которые путем рандомизации “методом конвертов” были поровну распределены в группы Фортелизина® и Метализе®. Тромболизис сопровождался антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).

Путем телефонного контакта оценивался односторонний статус пациентов, смертность от любых причин, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), госпитализации и односторонняя выживаемость.

Результаты. Односторонний статус пациента был определен у 186 из 191 (97,4%) в группе Фортелизина® и у 185 из 191 (96,9%) пациентов в группе Метализе®. Односторонняя смертность от любой причины составила 5,9% и 6,5% в группах Фортелизина® и Метализе®, соответственно, ($p=0,83$; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,42–1,98). Односторонняя смертность от ССЗ в группе Фортелизина® — 5,4%, в группе Метализе® — 6,5% ($p=0,67$; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,37–1,83). Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом в группе Фортелизина® была у 2,2%, у 1,6% от ССЗ, в группе Метализе® — у 2,7%, у всех — от ССЗ. Односторонняя выживаемость была высокой и составила 94,1% и 93,5% в группах Фортелизина® и Метализе®, соответственно.

Заключение. Односторонние результаты исследования ФРИДОМ1 показали эффективность и безопасность однократного болюсного введения препарата Фортелизин® в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМнST, а также сравнимые с Метализе® клинические исходы, включая высокую выживаемость и низкую смертность от ССЗ.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):110–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, Фортелизин®, Метализе®, фармакоинвазивная стратегия, односторонние результаты.

Конфликт интересов. Марков В.А., Вышлов Е.В., Макаров Е.Л., Клейн Г.В. получали спонсорские гонорары за исследования от Берингер Ингельхайм, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Аксентьев С.Б. получал спонсорские гонорары за исследования от Санофи, НМИЦ Кардиологии, СупраГен, и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Дупляков Д.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М. получали спонсорские гонорары за исследования от Пфайзер, СупраГен и лекторские вознаграждения от Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Константинов С.Л., Кулибаба Е.В. получали лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, СупраГен. Баранов Е.А., Крицкая О.В., Пономарев Э.А., Юневич Д.С. получали спонсорские гонорары за исследования от СупраГен. Талибов О.Б. получал гонорары за консультации по разработке дизайна и статистическую обработку результатов исследований от Берингер Ингельхайм, СупраГен. Герасимец Е.А. медицинский советник СупраГен.

¹НИИ Кардиологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицин-

ский университет, Томск; ³ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ⁴ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ⁵ГБУЗ Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, Мурманск; ⁶ГБУ Рязанской области Областная клиническая больница, Рязань; ⁷ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; ⁸ГУЗ Волгоградской области Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; ⁹ГБУЗ Нижегородской области Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; ¹⁰ГБУЗ Владимирской области Городская Больница № 4 г. Владимира, Владимир; ¹¹ГУЗ Забайкальского края Краевая клиническая больница, Чита; ¹²ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород; ¹³ФКБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ¹⁴ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Марков В.А. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-5959-2771, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Константинов С.Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Клейн Г.В. — зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0002-9042-7969, Аксентьев С.Б. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0507-520X, Платонов Д.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-0635-3571, Вышлов Е.В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-3699-4807, Пономарев Э.А. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача, ORCID: 0000-0001-8391-6193, Рабинович Р.М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Макаров Е.Л. — к.м.н., заместитель главного врача, ORCID: 0000-0002-7435-2653, Кулибаба Е.В. — к.м.н., доцент, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-9094-8716, Юневич Д.С. — к.м.н., сотрудник отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4306-1925, Крицкая О.В. — заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-9334-5678, Баранов Е.А. — зав. отделением ОПИТ ОКС, ORCID: 0000-0002-9127-6365, Талибов О.Б. — к.м.н., доцент кафедры терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6381-2450, Герасимец Е.А.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-2409-0472.

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

ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронарная ангиография, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, STREAM — Strategic Reperfusion Early after Myocardial infarction, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction — Тромболитическая терапия инфаркта миокарда.

Рукопись получена 22.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1

Markov V.A.^{1,2}, Duplyakov D.V.³, Konstantinov S.L.⁴, Klein G.V.⁵, Aksentev S.B.⁶, Platonov D.Yu.⁷, Vyshlov E.V.¹, Ponomarev E.A.⁸, Rabinovich R.M.⁷, Makarov E.L.⁹, Kulibaba E.V.¹⁰, Yunevich D.S.⁶, Kritskaia O.V.¹¹, Baranov E.A.¹², Talibov O.B.¹³, Gerasimets E.A.¹⁴

Aim. Evaluate the one-year results and clinical outcomes of a multi-center randomized clinical trial FRIDOM1.

Material and methods. The study FRIDOM1 was conducted in 11 clinical centers of the Russian Federation in the period 2014-2016. The study included 382 patients with acute ST-elevated myocardial infarction (STEMI), who were randomly divided into the Fortelyzin® and Metalyse®. Thrombolysis was accompanied by anticoagulant and dual antiplatelet therapy followed by percutaneous coronary intervention (PCI). One-year patient status, all-cause mortality, including cardiovascular diseases (CVD), hospitalization, and one-year survival were assessed by telephone contact.

Results. The one-year patient status was determined in 186 out of 191 (97,4%) in the Fortelyzin® group and in 185 out of 191 (96,9%) patients in the Metalyse® group. One-year all-cause mortality was 5,9% and 6,5% in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively ($p=0,83$; OR 0,91; 95% CI — 0,42-1,98). One-year mortality from CVD in the Fortelyzin® group is 5,4%, in the Metalyse® group — 6,5% ($p=0,67$; OR 0,83; 95% CI — 0,37-1,83). All-cause mortality between 30 days and 1 year in the Fortelyzin® group was in 2,2% of patients, CVD — in 1,6%, in the group of Metalyse® mortality was in 2,7% of patients (all — CVD). One-year survival was 94,1% and 93,5% in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively.

Conclusion. The one-year results of the FRIDOM1 study showed the efficacy and safety of a single bolus administration of Fortelyzin® as part of a pharmaco-invasive strategy for treating patients with STEMI, as well as clinical outcomes that are comparable with Metalyse®, including high survival rates and low CVD mortality.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):110–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>

Key words: ST-elevated myocardial infarction, Fortelyzin®, Metalyse®, pharmaco-invasive strategy, one-year results.

Conflicts of interest: Markov V.A., Vyshlov E.V., Makarov E.L., Klein G.V. received sponsorship fees for research from Beringer Ingelheim, SupraGen and lecturer fees from AstraZeneca, Beringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SupraGen. Aksentev S.B. Received sponsorship research fees from Sanofi, Cardiology Research Center,

SupraGen, and lecturer fees from AstraZeneca, Bayer, SupraGen. Duplyakov D.V., Platonov D.Yu., Rabinovich R.M. received sponsorship fees for research from Pfizer, SupraGen and lecturer fees from Beringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SupraGen. Konstantinov S.L., Kulibaba E.V. received lecturer fees from AstraZeneca, Beringer Ingelheim, SupraGen. Baranov E.A., Kritskaya O.V., Ponomarev E.A., Yunevich D.S. received sponsorship fees for research from SupraGen. Talibov O.B. received fees for consulting on the design and statistical processing of research results from Beringer Ingelheim, SupraGen. Gerasimets E.A. is a medical advisor of SupraGen.

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk; ³Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁴Sant loasaf Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ⁵P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; ⁶Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan; ⁷Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ⁸Volgograd City Emergency Clinical Hospital № 25, Volgograd; ⁹Nizhny Novgorod Emergency Care Station, Nizhny Novgorod; ¹⁰Vladimir City Hospital № 4, Vladimir; ¹¹Zabaikalsky Regional Clinical Hospital, Chita; ¹²Nizhny Novgorod City Hospital № 5, Nizhny Novgorod; ¹³Moscow State University of Medicine and Dentistry; Moscow; ¹⁴The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Markov V.A. ORCID: 0000-0002-5959-2771, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Konstantinov S.L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Klein G.V. ORCID: 0000-0002-9042-7969, Aksentev S.B. ORCID: 0000-0002-0507-520X, Platonov D.Yu. ORCID: 0000-0003-0635-3571, Vyshlov E.V. ORCID: 0000-0002-3699-4807, Ponomarev E.A. ORCID: 0000-0001-8391-6193, Rabinovich R.M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Makarov E.L. ORCID: 0000-0002-7435-2653, Kulibaba E.V. ORCID: 0000-0001-9094-8716, Yunevich D.S. ORCID: 0000-0002-4306-1925, Kritskaia O.V. ORCID: 0000-0002-9334-5678, Baranov E.A. ORCID: 0000-0002-9127-6365, Talibov O.B. ORCID: 0000-0001-6381-2450, Gerasimets E.A. ORCID: 0000-0002-2409-0472.

Received: 22.10.2018 **Revision Received:** 06.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

Фармакоинвазивная стратегия (ФИС) — тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим плановым или спасительным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), в соответствии с международными и Российскими клиническими рекомендациями, является второй после первичного ЧКВ (ПЧКВ) высокоэффективной стратегией реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [1, 2].

В исследовании ФРИДОМ1, в рамках ФИС, изучали применение тромболитических препаратов Фортелизин® и Метализе® у больных ОИМпST в первые 12 ч от начала заболевания. Результаты исследования были опубликованы ранее [3].

Первичная комбинированная конечная точка в исследовании ФРИДОМ1 через 30 дней после рандомизации составляла сумму смертей от любых причин + повторного инфаркта миокарда + кардиогенного шока. Через 30 дней первичная комбинированная конечная точка оказалась одинаковой в группах

Фортелизина® и Метализе® и составила — 12,63% и 12,56%, соответственно, и была сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM — 12,47% [4].

В исследовании STREAM в группе Метализе® в первые 30 дней после рандомизации от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умер 31 пациент (3,3%), в течение 1 года — 38 пациентов (4,0%) [5]. Смерть от любой причины в исследовании STREAM в группе Метализе® в первые 30 дней составила 43 пациента (4,6%), в течение 1 года — 63 пациента (6,7%). Таким образом, в исследовании STREAM основное число смертельных исходов как от любой причины, так и, особенно, от ССЗ приходилось на первые 30 дней после рандомизации.

Целью настоящей работы было изучение однолетних результатов и клинических исходов в группах Фортелизина® и Метализе® в исследовании ФРИДОМ1 в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМпST.

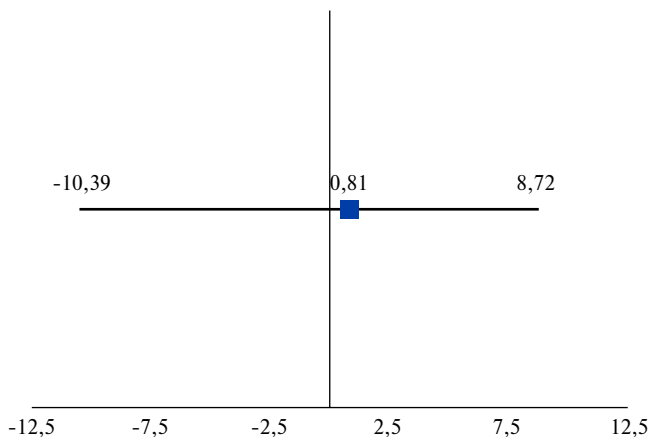


Рис. 1. Проверка гипотезы “не меньшей эффективности” препарата Фортелизин® (приведены двусторонние 95% ДИ).

Материал и методы

Протокол клинического исследования ФРИДОМ1 (Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании ДОгоспитального (или раннего) тромбозиса в сравнении с Метализе®) (NCT02301910 Format 1) был одобрен Минздравом России и Советом по этике Минздрава России, локальными этическими комитетами клинических центров и полностью соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации и ICH GCP (Разрешение Минздрава России № 261 от 16.05.2014).

Перед включением в исследование все пациенты подписали форму Информированного согласия на участие в Исследовании.

В исследовании ФРИДОМ1 приняло участие 382 пациента, с учетом возможности 10% выбывания, в 11 клинических центрах — по 191 пациенту в группах Фортелизина® и Метализе®. Первый пациент был включен 27.10.2014, последний — 24.07.2016. 361 пациент получил тромболитическую терапию на раннем госпитальном этапе, 21 — на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи (СМП).

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование “не меньшей эффективности” (non-inferiority study), с оценкой основных результатов по “намерению лечить” (intention to treat).

Все 382 рандомизированных пациента имели классический ангинозный приступ, начавшийся не более чем за 12 часов до введения тромболитиков. У 381 пациента (190 — в группе Фортелизина® и 191 — в группе Метализе®) отмечен подъем сегмента ST более 1 мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и/или более 2 мм в грудных отведениях, у 1 пациента инфаркт миокарда (ИМ) не сопровождался подъемом сегмента ST (данный пациент был исключен из дальнейшего анализа эффективности).

Все включенные в исследование пациенты получали лечение на догоспитальном и госпитальном этапах, которое включало прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина в стандартных дозировках, Фортелизин® или Метализе®. Спасительное ЧКВ проводилось в случае неэффективного тромболитического лечения, плановое ЧКВ — через 3–24 ч после проведения тромболитического лечения, сопровождающегося положительной ЭКГ-динамикой. При наличии показаний проводилось ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА).

Фортелизин® вводился в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 10–15 сек, Метализе® болюсно — в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению.

Первичные критерии эффективности и безопасности подробно описаны ранее [3].

В исследовании ФРИДОМ1 оценка “не меньшей эффективности” проводилась по разнице достижения реперфузии по критериям TIMI 2 + TIMI 3 в группах Фортелизина® и Метализе®.

Разница в достижении восстановления кровотока по данным КАГ TIMI 2 + TIMI 3 с 95% ДИ в группах Фортелизина® и Метализе® (разница абсолютного риска) составила 0,81%, 95% ДИ от — 10,39% до 8,72%, что подтвердило проверяемую в исследовании гипотезу “не меньшей эффективности”, так как левый 95% ДИ разницы абсолютных рисков не выходил за пределы границы, равной 12,5% (рис. 1).

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах; по одному большому кровотечению в каждой из групп, потребовавшему переливания крови. Малых кровотечений было достоверно меньше в группе Фортелизина® — 3,7% по сравнению с группой Метализе® — 10,5% ($p < 0,02$).

Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование ФРИДОМ1 показало, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг является не менее эффективным и безопасным, чем применение препарата Метализе® в дозе 30–50 мг в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМпСТ не позднее 12 ч от начала заболевания.

Минздрав России провел экспертизу результатов исследования и своим Решением № 20-3-4041742/ИД/ИЗМ от 24.07.2017 утвердил обновленную инструкцию по медицинскому применению препарата Фортелизин® [6].

Дополнения в инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин® коснулись следующих разделов:

1. Раздел “Способ применения и дозы” дополнен новым способом введения — “Однократный болюс”,

“рекомендуемым к использованию на догоспитальном этапе”. Таким образом, Фортелизин® является единственным российским препаратом, и вторым в мире, с возможностью однократного болюсного введения.

2. В разделе “Показания к применению” увеличен временной интервал “Острый инфаркт миокарда (в первые 12 часов)”.

3. В раздел “Фармакокинетика” включены результаты исследования ФРИДОМ1, которые показали, что период полувыведения препарата Фортелизин® составляет 5,77 мин (согласно инструкции по медицинскому применению, период полувыведения препарата Метализе® — 24 мин). Данные результаты свидетельствуют о коротком периоде циркуляции препарата Фортелизин® в крови, что приводит к меньшему числу кровотечений, в отличие от Метализе®, у которого, соответственно, вероятность кровотечений больше. Одновременно с этим, короткий период полувыведе-

ния не влияет на эффективность препарата, благодаря тройному комплексу Фортелизин®-плазмин-плазминоген. Данный комплекс запускает процесс по превращению плазминогена в плазмин, который растворяет фибриновые сгустки в тромбе.

4. Из раздела “Противопоказания” исключен показатель “Кардиогенный шок (IV класс по Киллипу)”.

5. Раздел “Особые указания” дополнен данными по иммуногенности препарата Фортелизин®, полученными в рамках исследования ФРИДОМ1, которые говорят о возможности его повторного введения.

6. В раздел “Особые указания” включена информация по эффективности и безопасности применения препарата Фортелизин® у пациентов с кардиогенным шоком (IV класс по Киллипу), пациентов с планируемым чрескожным коронарным вмешательством (не влияет на срок проведения ЧКВ), и пациентов старше 75 лет.

Наблюдательное исследование ФРИДОМ1 проводилось с целью изучения однолетних результатов и клинических исходов в группах Фортелизина® и Метализе®. Сбор и анализ данных осуществлялся клиническими центрами при содействии НИИ Кардиологии (г. Томск) путем телефонного контакта. Оценивался однолетний статус пациента: смертность, выживаемость, наличие госпитализации.

Однолетняя смертность и выживаемость оценивались с применением метода Каплан-Майера и относительных шансов (ОШ) (Risk Ratio) с 95% доверительным интервалом.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета GraphPad Prism v 7.0 для Mac, GraphPad Software, La Jolla, California, USA.

Результаты

Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов приведены в таблице 1 и позволяют

Таблица 1

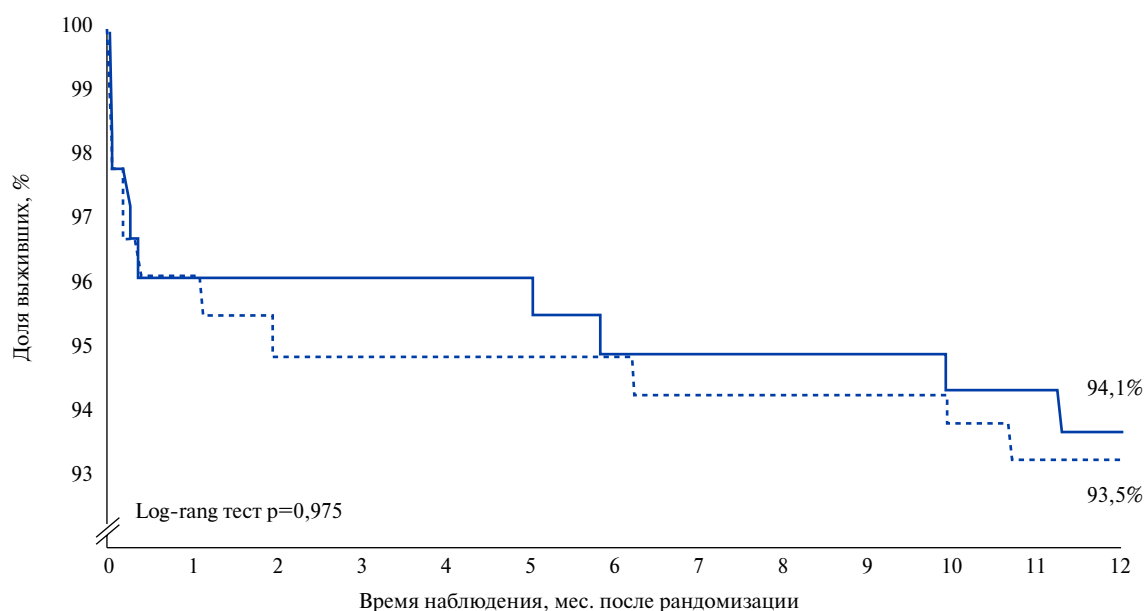
**Ключевые характеристики
и временные интервалы пациентов
в группах Фортелизин® и Метализе®**

Характеристики	Фортелизин® (n=191)	Метализе® (n=191)	P
Пол, м/ж	146/45	158/33	0,16
Возраст (лет) min-max	58,99±9,96 34-87	60,01±11,25 32-92	0,55
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (12,0)	22 (11,5)	>0,99
Передняя локализация ИМ, n (%)	81 (42,6)	87 (45,6)	0,61
Killip III, n (%)	5 (2,6)	5 (2,6)	>0,99
Killip IV, n (%)	3 (1,6)	2 (1,1)	>0,99
Шкала Grace, отн. ед.	138,2±27,98	138,7±29,49	0,81
Время “боль-игла”, мин min-max	205,8±104,7 40-630	203,7±89,9 50-533	0,50
Время от ТЛТ до КАГ, ч, min-max	7,03±2,4 1,3-23,1	5,84±2,6 0,78-23,8	0,70

Таблица 2

Однолетние результаты и клинические исходы исследований ФРИДОМ1 и STREAM

Наименование критерия	ФРИДОМ1 Фортелизин® (n=191) n (%)	ФРИДОМ1 Метализе® (n=191) n (%)	STREAM (группа Метализе®) (n=944) n (%)
Однолетний статус пациента	186 (97,4)	185 (96,9)	936 (99,2)
Статус не известен	5 (2,6)	6 (3,1)	8 (0,08)
Однолетняя смертность от любой причины	11 (5,9)	12 (6,5)	63 (6,7)
Однолетняя смертность от ССЗ	10 (5,4)	12 (6,5)	38 (4,0)
Смертность от любой причины в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)	43 (4,6)
Смертность от ССЗ в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)	31 (3,3)
Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом, в том числе:	4 (2,2)	5 (2,7)	20 (2,1)
– от ССЗ	3 (1,6)	5 (2,7)	7 (0,07)
– от других причин	1 (0,6)	0 (0)	13 (0,14)
Однолетняя выживаемость	175 (94,1)	173 (93,5)	873 (93,3)



Количество пациентов на момент наблюдения

Фортелизин	191	184	184	184	184	183	182	182	182	182	180	177	175
Метализе	191	184	182	182	182	182	181	181	181	181	180	179	173

— Фортелизин

- - - Метализе

Рис. 2. Кривые Каплан-Майера по однолетней выживаемости пациентов в группах Фортелизин® и Метализе®.

говорить о том, что в исследование ФРИДОМ1 были включены сопоставимые пациенты.

Однолетний статус пациента был изучен у 186 из 191 пациента (97,4%) в группе Фортелизина® и у 185 из 191 пациента (96,9%) в группе Метализе®. Неизвестный статус пациентов был у 5 (2,6%) и 6 (3,1%) пациентов, соответственно, в группах Фортелизина® и Метализе®.

Результаты однолетних клинических исходов исследований ФРИДОМ1 и STREAM представлены в таблице 2.

Однолетняя смертность от любой причины в группе Фортелизина® составила 5,9% (11 пациентов) и 6,5% (12 пациентов) в группе Метализе® ($p=0,83$; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,42-1,98). Однолетняя смертность от ССЗ составила 5,4% (10 пациентов) в группе Фортелизина® и 6,5% (12 пациентов) в группе Метализе® ($p=0,67$; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,37-1,83).

Смерть от ССЗ в течение 30 дней после рандомизации была одинаковой в обеих группах и составила 3,7% ($p>0,99$), других летальных исходов в течение 30 дней не наблюдалось.

Смертность от любой причины между 30-м днем и 1 годом составила 4 пациента (2,2%) в группе Фортелизина® и 5 пациентов (2,7%) в группе Метализе®. В группе Метализе® все летальные исходы в период 30 дней — 1 год были обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями, в группе Фортелизина® смерть

от ССЗ была зафиксирована у 3 пациентов из 4, 1 пациент умер от другой причины (острая кишечная непроходимость).

Однолетняя выживаемость в группе Фортелизина® составила 175 пациентов из 186 (94,1%); в группе Метализе® — 173 из 185 (93,5%).

На рисунке 2 представлены кривые Каплан-Майера по выживаемости.

В группе Фортелизина® между 30 днем и 1 годом было госпитализировано 13 человек (7,3%), из которых при причине ССЗ — 12 пациентов (6,7%).

В группе Метализе® в этот же период было госпитализировано 19 человек (10,7%), из которых 18 человек (10,1%) от ССЗ.

Обсуждение

Однолетние результаты и клинические исходы исследования ФРИДОМ1 показали, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в рамках ФИС является не менее эффективным, чем применение препарата Метализе® — “золотого стандарта” догоспитального тромболизиса.

Однолетняя выживаемость в исследовании ФРИДОМ1 была высокой и сравнимой в обеих группах Фортелизин® и Метализе® — 94,1% и 93,5%, соответственно.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 показали низкую смертность от любой причины

в период 30 дней — 1 год в обеих группах Фортелизина® и Метализе®, которая составила 2,2% и 2,7%, соответственно. В этот период в группе Фортелизина® 3 из 4 пациентов умерли от ССЗ, в группе Метализе® от ССЗ умерли все 5 пациентов.

Сравнивая однолетние результаты клинических исходов исследования ФРИДОМ1 и STREAM, отмечается схожесть полученных данных.

Однолетняя смертность от любых причин была одинаковой в обоих исследованиях: Фортелизин® — 5,9%, Метализе® — 6,5% (ФРИДОМ1) и Метализе® — 6,7% (STREAM). Однолетняя смертность от ССЗ в исследованиях ФРИДОМ1 и STREAM также была сравнимой: Фортелизин® — 5,4%, Метализе® — 6,5% и Метализе® (STREAM) — 4,0%.

Смертность от любых причин между 30 днем и 1 годом в исследовании STREAM в группе Метализе® составила 2,1%, в исследовании ФРИДОМ1 в группе Метализе® — 2,7%, а в группе Фортелизина® — 2,2%.

Однолетняя выживаемость в группе Метализе® исследования STREAM была также высокой — 93,3%, и сопоставимой с данными исследования ФРИДОМ1, представленными выше.

Отмечались незначительные отличия результатов исследования ФРИДОМ1 и STREAM, которые не повлияли на конечные точки, а именно: в исследовании STREAM однолетний статус пациентов был определен в 99,2% (у 936 из 944 пациентов), в исследовании ФРИДОМ1 несколько меньше — в группе Фортелизина® в 97,4% (у 186 из 191 пациента), в группе Метализе® — в 96,9% (у 185 из 191 пациента).

Смертность от ССЗ в период от 30 дней до 1 года в группе Метализе® исследования STREAM была наиболее низкой — 0,07% (7 пациентов), по сравнению с группой Фортелизина® — 1,6% (3 пациента) и группой Метализе® (ФРИДОМ1) — 2,7% (5 пациентов) при одинаковой смертности от любых причин в этот период.

Начиная с 2013г клиническое применение лекарственного препарата Фортелизин® насчитывает более 20 тыс. пролеченных пациентов. С 2015г лекарственный препарат Фортелизин® включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (распоряжение Правительства Российской Федерации № 2782-р от 30.12.2014).

В части регионов Российской Федерации препарат Фортелизин® включен в укладку скорой медицинской помощи на региональном уровне, в том числе, в Белгородской, Владимирской, Иркутской, Нижегородской, Оренбургской, Псковской областях и др.

В рецензируемых журналах широко представлен успешный опыт применения препарата Фортелизин® как на догоспитальном, так и госпитальном этапах в реальной клинической практике [7-12].

Учитывая доказанную клиническую сопоставимость препаратов Фортелизин® и Метализе® и существенно более доступную цену по сравнению с зарубежным аналогом, также можно утверждать о фармакоэкономическом преимуществе препарата Фортелизин® по сравнению с препаратом Метализе®.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 подтвердили положительный опыт применения препарата Фортелизин®, в том числе, при его однократном болюсном введении в условиях скорой медицинской помощи.

Приведенные выше однолетние результаты и клинические исходы исследования ФРИДОМ1 были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2018 от имени главных исследователей профессором В.А. Марковым — координатором исследования ФРИДОМ1.

Заключение

Однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1 показали, что применение препарата Фортелизин® в рамках ФИС лечения пациентов ОИМпСТ обеспечивает безопасность, высокую однолетнюю выживаемость и низкую смертность от любых причин, включая ССЗ.

Конфликт интересов. Марков В.А., Вышков Е.В., Макаров Е.Л., Клейн Г.В. получали спонсорские гонорары за исследования от Берингер Ингельхайм, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Аксентьев С.Б. получал спонсорские гонорары за исследования от Санофи, НМИЦ Кардиологии, СупраГен, и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Дупляков Д.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М. получали спонсорские гонорары за исследования от Пфайзер, СупраГен и лекторские вознаграждения от Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Константинов С.Л., Кулибаба Е.В. получали лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, СупраГен.

Баранов Е.А., Крицкая О.В., Пономарев Э.А., Юневич Д.С. получали спонсорские гонорары за исследования от СупраГен. Талибов О.Б. получал гонорары за консультации по разработке дизайна и статистическую обработку результатов исследований от Берингер Ингельхайм, СупраГен. Герасимец Е.А. медицинский советник СупраГен.

Литература/References

1. Clinical guidelines Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;4:5-60. (In Russ.) Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический вестник. 2014;4:5-60.
2. Work group ESC. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rus J Cardiol*. 2017;23(5):103-58. (In Russ.) Рабочая группа ЕОК. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
3. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM1. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2017;14(3):52-9. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Кардиологический вестник. 2017;14(3):52-9.
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87. doi: 10.1056/NEJMoa1301092
5. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Randomized to a Pharmacologic Invasive Strategy or Primary Percutaneous Coronary Intervention. Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-Year Mortality Follow-Up. *Circulation*. 2014;130:1139-45.
6. Instructions for medical use of the drug Fortelyzin®. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Фортелизин®.
7. Markov VA, Vyshlov EV, Karpov RS. Coronary reperfusion in ST elevation myocardial infarction: problems and solutions. *Rus J Cardiol*. 2015;20(1):53-8. (In Russ.) Марков В.А., Вышлов Е.В., Карпов Р.С. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения. Российский кардиологический журнал. 2015;20(1):53-8. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-53-58
8. Fedorov AV, Belova LP. The principles of organization of aid and pre-hospital thrombolysis patients with acute coronary syndrome in the Chuvash Republic. *Emergency medical care*. 2017;18(3):39-43. (In Russ.) Федоров А.В., Белова Л.П. Принципы оказания скорой медицинской помощи и роль тромболитической терапии при ОКС с подъемом сегмента ST в Чувашской Республике. Скорая медицинская помощь. 2017;18(3):39-43.
9. Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, et al. The results of use of new native thrombolytic in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):463-8. (In Russ.) Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., и др. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммунотропной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):463-8. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-463-468.
10. Vishlov EV, Alekseeva YaV, Gerasimets EA, Markov VA. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®. *Kardiologiya*. 2017;2:57-61. (In Russ.) Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина® "Кардиология. Новости. Мнения. Обучение". 2017;2(13):57-61.
11. Khripun AV, Malevanny MV, Kulikovskikh YaV, Kastanyan AA. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST elevation. *Rus J Cardiol*. 2016;21(3):101-6. (In Russ.) Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В., Кастанян А.А. Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;21(3):101-6. doi: 10.15829/1560-4071-2016-3-101-106
12. Kostogryz VB. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):51-4. (In Russ.) Костокрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммунотропной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):51-4. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-51-54

Подбор гипотензивной терапии у пожилых пациентов, комбинированная терапия: тиазидоподобные диуретики и блокаторы кальциевых каналов

Галеева З. М.¹, Галаявич А. С.¹, Балеева Л. В.¹, Сафина Э. Г.^{1,2}, Сорокина О. В.²

В статье приведены данные о распространенности и ожидаемом прогнозе в отношении артериальной гипертензии. Акцент поставлен на подбор антигипертензивной терапии у пациентов старшего возраста. Освещаются моменты, касающиеся положительного влияния блокатора медленных кальциевых каналов — амлодипина, тиазидоподобного диуретика — индапамида ретард в виде монотерапии и комбинации вышеуказанных препаратов на течение и прогноз при артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Также приведен клинический пример применения фиксированной комбинации амлодипин+индапамид ретард.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):117–120

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-117-120>

Ключевые слова: артериальная гипертония, блокаторы медленных кальциевых каналов, тиазидоподобные диуретики, амлодипин, индапамид-ретард, пожилые.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия.

Галеева З. М.* — доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695, Галаявич А. С. — академик АН РТ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Сафина Э. Г. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-4315-3678, Сорокина О. В. — врач кардиолог кардиологического отделения № 2, ORCID: 0000-0001-5675-7705.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maktub29@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИСАГ — изолированная систолическая гипертензия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление.

Рукопись получена 12.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

Selection of antihypertensive therapy in elderly patients, combination therapy: thiazide-like diuretics and calcium channel blockers

Galeyeva Z. M.¹, Galyavich A. S.¹, Baleeva L. V.¹, Safina E. G.^{1,2}, Sorokina O. V.²

The article presents data about the prevalence and expected prognosis for arterial hypertension. Emphasis is placed on the selection of antihypertensive therapy in elderly patients. The features concerning the positive effect of the calcium channel-blocking agent — amlodipine, thiazid-like diuretic — indapamide retard in the form of monotherapy and a combination of the above drugs on the course and prognosis of arterial hypertension in elderly patients are investigated. A clinical example of the use of the fixed dose combination amlodipine + indapamide retard is also introduced.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):117–120

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-117-120>

Key words: arterial hypertension, calcium channel-blocking agent, thiazid-like diuretics, amlodipine, indapamide retard, elderly.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia.

Galeyeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Safina E. G. ORCID: 0000-0002-4315-3678, Sorokina O. V. ORCID: 0000-0001-5675-7705.

Received: 12.10.2018 **Revision Received:** 06.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

В связи с имеющимися тенденциями по увеличению продолжительности жизни, уровня гиподинамии и избыточной массы тела, ожидается, что распространенность артериальной гипертензии (АГ) будет расти. Частота встречаемости АГ прямо коррелирует с возрастом — число гипертоников в возрасте старше 60 лет составляет примерно 60%, и примерно 75% в возрасте старше 75 лет [1].

Согласно Европейским рекомендациям 2018г, пожилым считается возраст 65 лет и старше, старческим 75 и старше. В эти периоды жизни течение АГ может иметь свои особенности, связанные с физио-

логическими процессами старения организма, коморбидными заболеваниями, и накладывать отпечаток на подбор лекарственных препаратов для лечения АГ [1].

К 70 годам обычно остается лишь 50% функционирующих нефронов, в связи с чем, вероятнее всего, снижается число юкстагломерулярных клеток [2]. Поэтому уровень ренина в плазме крови (т.е. активность ренина плазмы), у пожилых людей с АГ обычно снижается. [3]. При такой форме АГ пациенты, в том числе пожилые, будут хуже отвечать на терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой сис-

темы (РААС) и, соответственно, терапия гипотензивными препаратами из группы тиазидоподобных диуретиков и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) будет эффективнее [4].

В пожилом возрасте распространена изолированная систолическая АГ (ИСАГ). По данным ГНИЦПМ МЗ РФ, уже после 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин наблюдается существенный рост частоты развития ИСАГ [5].

В 2007г было показано, что диуретики и БМКК являются наиболее эффективными классами гипотензивных препаратов в плане снижения систолического артериального давления (САД); наилучшими представителями данных классов в мета-анализе от 2007г у 10818 пациентов были индапамид и амлодипин [6], что было подтверждено и в исследовании EFFICIENT [7].

Альтернативным вариантом при отсутствии эффекта от монотерапии является комбинация тиазидоподобный диуретик + пролонгированный БМКК. У пациентов с низкорениновой АГ, у которых не удалось достичь целевых уровней АД на фоне ингибитора РААС, такое сочетание должно быть оптимальным [8].

Стартовая терапия с помощью фиксированной комбинации, состоящей из двух гипотензивных средств, более эффективно и быстро позволяет достичь контроля артериального давления (АД), и увеличивает приверженность к терапии, чем использование тех же двух компонентов в рамках последовательной стратегии приема препаратов с титрацией дозы [9], что находит отражение в новых Европейских рекомендациях 2018г [1].

Также в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018г говорится о возможном использовании комбинированной терапии в старших возрастных группах, при этом, начинать терапию лучше с самых низких доз; необходимо выявлять эпизоды гипотензии с помощью амбулаторного мониторинга АД. Следует избегать петлевых диуретиков и альфа-адреноблокаторов из-за возможной резкой гипотензии, если только назначение этих групп препаратов не обусловлено сопутствующими заболеваниями [1].

В исследовании FEVER, в которое были включены пациенты 50-79 лет с АГ 1-2-й степени (n=9800), сравнивалась низкодозовая комбинированная терапия тиазидоподобным диуретиком и дигидропиридиновым БМКК с монотерапией малыми дозами гидрохлоротиазида. Комбинированная терапия была более эффективна как в гипотензивном плане (снижение САД/ДАД были на 4,2/2,1 мм рт.ст. больше), так и в плане снижения частоты развития фатального и нефатального инсультов — на 27% (p=0,001). Частота развития вторичных конечных точек была значимо меньше в группе комбинированной тера-

пии: на 27% снизилась частота развития всех ССО (p<0,001), на 31% — общая смертность (p=0,006), на 33% — сердечно-сосудистая смертность (p=0,019), на 32% — риск развития коронарных осложнений (p=0,024) [10].

При сравнении комбинированной терапии БМКК и тиазидоподобного диуретика с другими вариантами гипотензивной терапии в мета-анализе исследований ELSA, COPE, FEVER, VALUE (n=30791) вновь было показано, что вышеуказанное сочетание — самая эффективная комбинация в плане снижения риска развития инсульта (на 27%) и инфаркта миокарда (на 17%) [11].

В Европейских рекомендациях 2018г подчеркивается важность контроля межвизитной вариабельности АД, повышение которой ассоциировано с нарастанием риска развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной недостаточности, а также вариабельности АД в течение 24 часов, что также является неблагоприятным прогностическим фактором [1].

В исследовании X-CELLENT более эффективное и достоверное снижение вариабельности АД в течение 24 часов по данным амбулаторного мониторинга АД было получено при монотерапии индапамидом ретард и амлодипином по сравнению с кандесартаном и плацебо [12].

Проблема деменции и связанная с ней низкая приверженность имеют важное значение у пожилых пациентов. В исследовании PROGRESS было продемонстрировано, что у больных, перенесших инсульт, в группе, получавшей индапамид в составе комбинированной терапии с периндоприлом, по сравнению с группой плацебо зафиксировано на 12% меньше случаев деменции, и достоверное снижение на 34% частоты случаев деменции в подгруппе пациентов, перенесших повторный инсульт (p=0,03) [13].

Дигидропиридиновые БМКК хорошо проходят гематоэнцефалический барьер и могут накапливаться в тех отделах головного мозга, которые наиболее подвержены изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп, осуществляя нейропротективный эффект за счет ингибирования транспорта кальция в нейроны головного мозга — основной механизм старения головного мозга и, соответственно, развития болезни Альцгеймера [14].

На фоне лечения как амлодипином, так и индапамидом ретардом было выявлено улучшение когнитивных функций у пожилых больных АГ [15].

В настоящее время в России имеется единственная зарегистрированная фиксированная гипотензивная комбинация, состоящая из двух препаратов: БМКК и индапамида в ретард-форме — “Арифам” (БМКК — амлодипин в дозе 5 или 10 мг и оригинальный препарат Лаборатории “Сервье”, тиазидоподобный диуретик — Арифон-ретард в дозе 1,5 мг).

Представляем клинический пример эффективного применения комбинированного гипотензивного лекарственного средства “Арифам”. Пациентка Ч., 67 лет, страдает АГ с 1993г. Максимальные цифры АД 160/90 мм рт.ст., сопровождающиеся слабостью, головокружением. Комфортные цифры 120/80 мм рт.ст. На протяжении последних нескольких месяцев отмечает лабильность АД. В течение последнего месяца на фоне эмоционального стресса отмечает появление эпизодов жжения по всей спине, иногда это связано с повышением АД. При физической активности это ощущение не усиливается, нагрузками не провоцируется. Отмечает повышенную утомляемость, приливы жара к лицу. Амбулаторно регулярно в течение 1 года принимает фиксированную комбинацию валсартан 80 мг + гипотиазид 12,5 мг по 1 таблетке 1 раз/сут., бисопролол 2,5 мг. По назначению психотерапевта в течение 1 месяца принимает эсциталопрам 5 мг в сутки 1 раз/сут., аминокислоты гидрохлорид 250 мг в сутки 2 раза в день, алимемазин 5 мг в сутки 1 раз/сут.

Состояние при поступлении. Общее состояние удовлетворительное, рост 156 см, масса тела 78 кг, индекс массы тела 32,05, окружность талии 80 см. В легких дыхание везикулярное; шумы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в мин. Тоны сердца ритмичные приглушенные, шумы не выслушиваются. Пульс — 60 уд./мин, АД 170/90 мм рт.ст. Живот мягкий, болезненность отсутствует, печень не пальпируется.

Диагноз при поступлении: ИБС? Гипертоническая болезнь 2-3 стадии, риск 4. ХСН 1 стадии, ФК 2.

Результаты проведенных исследований

Экстракраниальное дуплексное сканирование: атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием: слева — внутренняя сонная артерия 30-40%.

Электрокардиография: синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца влево, значение угла альфа — 1 град. Слабое нарастание r V1-V2.

Эхокардиография: диастолический размер полости левого желудочка (ЛЖ) 4,5 см, систолический размер полости ЛЖ 3,1 см, масса миокарда ЛЖ 166,9 г, индекс по площади поверхности тела 92,7, конечно-диастолический объем ЛЖ 67 мл, конечно-диастолический объем левого предсердия 54 мл, фракция выброса ЛЖ 58% по Симпсону, среднее давление в легочной артерии 32 мм рт.ст.

Стресс-эхокардиография с тредмилом по протоколу Bruce, проба прекращена по достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Заключение: проба отрицательная.

Ультразвуковое исследование почек и надпочечников: признаки мочекаменного диатеза.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы: синусовый ритм, средняя ЧСС 60 уд./мин

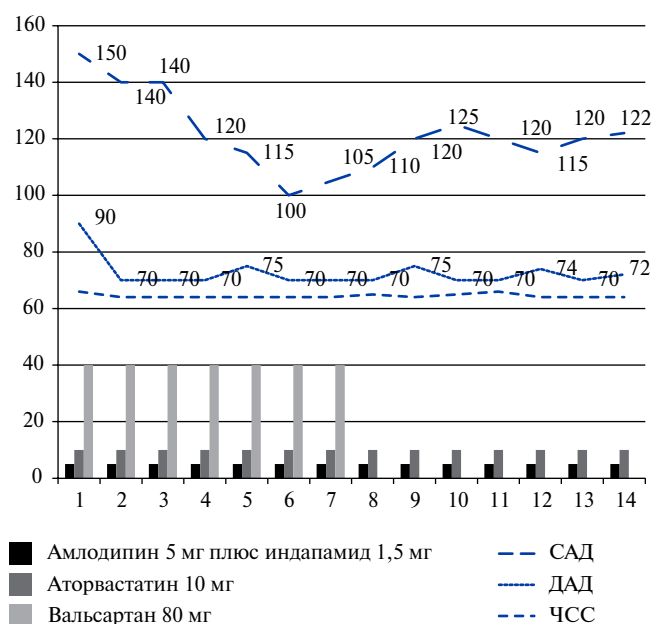


Рис. 1. Подбор гипотензивной терапии у пациентки Ч. в стационаре.

(средняя дневная ЧСС 60 уд./мин, средняя ночная ЧСС 55 уд./мин). Регистрируются единичные суправентрикулярные (1/сут.) и, зачастую интерполированные, желудочковые (33/сут.) экстрасистолы. Уровень сегмента ST и зубец Т за время мониторирования без значимой динамики.

Результат общего анализа крови и мочи без патологических отклонений. В биохимическом анализе крови: тропонин I — 0,2 нг/мл (норма 0-1), креатинин 74 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ=72 мл/мин/1,73 м², глюкоза 4,8 ммоль/л, общий холестерин 4,95 ммоль/л, триглицериды 0,89 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,19 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 3,4 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л.

Данных за наличие ИБС не выявлено.

Комбинация с блокатором РААС на амбулаторном этапе показала свою недостаточную эффективность. В стационаре к валсартану 80 мг была добавлена фиксированная комбинация амлодипин 5 мг + индапамид ретард 1,5 мг, учитывая возраст пациентки, наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий, невысокую ЧСС и положительное влияние на прогноз в плане сердечно-сосудистых событий. На фоне снижения АД через 7 дней менее 110/70 мм рт.ст. блокатор РААС был отменен. Давление стабилизировалось в пределах значений, комфортных для данной пациентки — 120-130/70-80 мм рт.ст. (рис. 1).

Рекомендован контроль АД в динамике. Состояние при выписке удовлетворительное.

Заключительный клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Гипертрофия левого

желудочка. Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием: слева — верхней сонной артерии 30-40%. Дислипидемия. Риск 2. Нарушение ритма: единичные суправентрикулярные, часто — интерполированные желудочковые экстрасистолы. Хроническая сердечная недостаточность 1 стадии функционального класса 2. Ожирение 1 степени.

При выписке рекомендовано: фиксированная комбинация амлодипин 5 мг + индапамид ретард 1,5 мг, аторвастатин 10 мг.

Заключение

В связи с увеличением числа пациентов с АГ пожилого и старческого возрастов возникает проблема подбора рациональных гипотензивных комбинаций, не только с точки зрения коррекции АД, но и уверенности в благоприятном прогнозе. В более старшем возрасте возможны некоторые особенности подбора гипотензивной терапии из-за снижения активности ренина плазмы и недостаточной эффективности блокаторов РААС. Европейские рекоменда-

ции 2018г по диагностике и лечению АГ рекомендуют стартовую комбинированную терапию в пожилом и старческом возрасте при условии хорошей переносимости (исключение — “хрупкие”, старые (>80 лет) и пациенты с 1 степенью АГ с низким риском). У нашей пациентки пожилого возраста была недостаточная эффективность блокатора РААС, повышалось преимущественно САД, ей была назначена фиксированная комбинация амлодипин 5 мг + индапамид ретард 1,5 мг, которая позволила эффективно и безопасно контролировать АД. Таким образом, данная эффективная и безопасная фиксированная комбинация может служить терапией выбора при АГ у пациентов пожилого и более старшего возраста, у пациентов с ИСАГ, на фоне неэффективности блокаторов РААС или монотерапии индапамидом, или амлодипином.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, et al. Nephron number, hypertension, renal disease and renal failure. *Journal American Society of Nephrology*. 2005;16:2557-64. doi:10.1681/ASN.2005020172.
- Belmin J, Levy BI, Michel JB. Changes in the renin-angiotensin-aldosterone axis in later life. *Drugs and Aging*. 1994 Nov;5:391-400. doi:10.2165/00002512-199405050-00007.
- Brown MJ. Heterogeneity of blood pressure response to therapy. *American Journal of Hypertension*. 2010;2:926-8. doi:10.1038/ajh.2010.139.
- Vishnevskiy A, Andeev E, Timonin C, et al. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. *Demographic Review*. 2016;3(1):6-34. (In Russ.) Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;3(1):6-34. doi:10.17323/demreview.v3i1.1761.
- Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clinical Drug Investigation*. 2007;27:735-53. doi:10.2165/00044011-200727110-00001.
- Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955.
- Kobalava ZhD, Shavarova EK. Clinical features of arterial hypertension in the elderly and senile age and the rationale for the use of the amlodipine/indapamide retard combination. *Cardiology*. 2017;57(8):60-70. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. Кардиология. 2017;57(8):60-70. doi:10.18087/cardio.2017.8.10020.
- Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2007;67:324-34. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02898.x.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
- Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17:193-9. doi:10.1111/jch.12462.
- Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Hypertension. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. 2011. Aug;58(2):155-60. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163:1069-75. doi:10.1001/archinte.163.9.1069.
- Ostroumova OD, Starodubova AV, Ostroumova TM, Chernyaeva MS. Cognitive impairment and dementia in elderly patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2018;58(10):69-76. (In Russ.) Остроумова О.Д., Стародубова А.В., Остроумова Т.М., Черняева М.С. Когнитивные нарушения и деменция у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Кардиология. 2018;58(10):69-76. doi:10.18087/cardio.2018.10.10186.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Archives of Internal Medicine*. 2002;Oct.14;162(18):2046-52. PMID:12374512. doi:10.1001/archinte.162.18.2046.

НОВИНКА

АРИФАМ®

Арифон ретард*

Амлодипин

Первая и единственная фиксированная комбинация



1 таблетка в день

Обоснованный выбор комбинации в одной таблетке, не содержащей блокатор РААС, у пациентов с АГ старше 55 лет

МОЩНОСТЬ

НАДЕЖНОСТЬ

Январь							Февраль							Март							Апрель							Май							Июнь						
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28
29	30	31					25	26	27	28				25	26	27	28	29	30	31	29	30						29	30						29	30					

Краткая инструкция по применению препарата АРИФАМ®

СОСТАВ**: Арифам 5 мг/1,5 мг: амлодипин 5,000 мг и индапамид 1,500 мг; Арифам 10 мг/1,5 мг: амлодипин 10,000 мг и индапамид 1,500 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ****: Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индапамидом. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ****: Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и запивая водой. **Дети и подростки**: Нет данных по безопасности и эффективности. **Пожилые пациенты**: Может назначаться с учетом функции почек. **Нарушения функции печени**: При тяжелом поражении печени терапия противопоказана. Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени дозу подбирать с осторожностью, начиная с наименьшей дозы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ****: Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонамидам, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия. Гипокалиемия. Период кормления грудью. Выраженная гипотензия. Шок (включая кардиогенный шок). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени). **Особые указания****: Печеночная энцефалопатия. Применение лекарственного препарата следует прекратить. **Фоточувствительность**: Прекратить лечение. **Гипертонический криз**: Безопасность и эффективность не установлены. **Водно-электролитный баланс**: Содержание ионов натрия в плазме крови: необходимо определять до начала лечения. Содержание ионов калия в плазме крови: Пациенты с высоким риском развития гипокалиемии: пожилого возраста, ослабленные и/или получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, лица с удлиненным интервалом QT. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения. Необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Содержание калия в плазме крови: до исследования функции паратиреоидной железы лечение следует прекратить. Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. **Сердечная недостаточность**: **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**. **Функция почек**: В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Мочевая кислота. Может увеличиться риск развития приступов подагры. **Функция печени**: Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. Терапию необходимо начать с наиболее низких доз. Пациенты пожилого возраста. С учетом функции почек. Вспомогательные вещества. Не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ****: Комбинация лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется: препараты лития, дантролен, грейпфрутовый сок. **Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности**: препараты, вызывающие тахикардию типа «пируэт», нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, высокие дозы салициловой кислоты (>3 г/сутки), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), другие препараты, вызывающие гипокалиемию, сердечные гликозиды, баклофен, аллопуринол, ингибиторы цитохрома CYP3A4, индукторы цитохрома CYP3A4, симваастатин. **Комбинации препаратов, требующие внимания**: калийсберегающие диуретики, метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, нейролептики, соли кальция, циклоспорины, такролимус, кортикостероиды (системное применение), другие препараты, обладающие антигипертензивным действием. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ****: Не рекомендуется применять во время беременности. Противопоказан во время кормления грудью. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ****: Могут возникнуть различные реакции, связанные со снижением артериального давления. Если у пациентов наблюдается головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реактивной деятельности может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ****: Часто: гипокалиемия, сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, приливы крови к лицу, боль в животе, тошнота, макулопупулезная сыпь, отек голеней, отек, повышенная утомляемость. **Нечасто**: бессонница, изменения настроения (включая тревогу), депрессия, тремор, изменения вкуса, обморок, снижение чувствительности, парестезии, нарушение зрения (включая диплопию). **Средне**: ушная, артериальная гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, изменение функции кишечника (в том числе диарея и запор), сухость во рту, запор, пурпура, алопеция, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, кожная сыпь, экзема, аллергия, миалгия, спазмы мышц, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащение мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, астения, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Редко**: спутанность сознания, вертиго. **Очень редко**: лейкоцитопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, аплергические реакции, гипертония, гиперкальциемия, гипертензия, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, кашель, панкреатит, гастрит, гипертрофия десен, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени, ангионевротический отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фоточувствительность, почечная недостаточность. **Частота неизвестна**: гипонатриемия с гиповолемией, миопия, нечеткое зрение, снижение остроты зрения, тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), повышение уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в крови во время лечения. **ПРЕДОЗИРОВКА****. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****: Индапамид – это производное сульфонамида с идиольным кольцом, относящееся к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели липидного обмена. Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА****: Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,5 мг, 10 мг + 1,5 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **ПРОИЗВЕДНО**: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция, 905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция.

*является собственным торговым наименованием, о составе препарата Арифам см. ИМПФ
 **Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
 АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru



Материал предназначен для специалистов



РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ

2018

Официальный сайт журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)

Официальный сайт издательства

<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

<https://www.facebook.com/RossiiskijKardiologiceskijZurnal/>

Правила для авторов:

<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Политика журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактуре и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

1. Изменилось отношение к критериям авторства.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

2. Ужесточились требования к раскрытию конфликта интересов.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что **от всех испытуемых получено письменное согласие** на проведение исследования.

4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.

Стимуляция аутологичных прогениторных и коммитированных клеток в ишемически поврежденном миокарде

Лебедева А. И.¹, Муслимов С. А.¹, Гареев Е. М.¹, Попов С. В.², Афанасьев С. А.²

Во всех тканях, включая миокард, присутствуют локальные клетки-предшественники. Стимуляция этих клеток может значительно повысить эффективность процесса регенерации. Продукты биodeградации, биоматериал Аллоплант (БМА), являются ингибитором фиброза и служат индуктором стволовых клеток в различных тканях организма включая гладкие и скелетные мышцы, соединительную ткань.

Цель. В условиях хронического эксперимента, определить клеточно-регенераторный потенциал прогениторных c-kit и коммитированных GATA-4 клеток в ишемизированном миокарде на фоне применения БМА.

Материал и методы. Использовали 100 крыс линии Вистар массой 180-200 г, которым было выполнено лигирование коронарной артерии. В опытной группе (n=50) одновременно с коронароокклюзией вводили 600 мкл физиологического раствора, содержащего 12 мг БМА. Проводили общегистологические (окраска гематоксилином и эозином, по Маллори), иммуногистохимические (c-kit, GATA-4) и морфометрические исследования (определение индекса площади рубца, подсчет окрашенных клеток). Статистическая обработка результатов проведена с применением ранговых методов — однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу и сравнения некоррелированных данных методом Манна-Уитни.

Результаты. При использовании БМА во время коронароокклюзии, миокард характеризовался статистически значимым ($p < 0,0001$) преобладанием численности c-kit⁺/GATA-4⁺ клеток на протяжении всего периода наблюдения (3-45 сут.). Эти клетки локализовались преимущественно в грануляционной ткани перирубцовой зоны, граничащей с сохранившейся сердечной мышечной тканью. В перирубцовой зоне кардиальные клетки имели различную степень зрелости — от малодифференцированных форм (без четких ультраструктурных признаков кардиомиогенной направленности), до юных кардиомиоцитов. В присутствии БМА коронароокклюзия характеризовалась статистически значимо меньшими значениями индекса площади рубца ($p < 0,05 \div < 0,0001$).

Заключение. Продукты биodeградации БМА являются хемоаттрактантами для c-kit клеток и способствуют их дифференциации в кардиомиогенные GATA-4 клетки, что способствует более успешному восстановлению миокарда.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):123–129
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-123-129>

Ключевые слова: миокард, биоматериал Аллоплант, стволовые клетки, c-kit/GATA-4.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания: регистрационный номер НИОКР 115040870057 от 8.04.2015 г.

¹ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа; ²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Лебедева А. И.* — д.б.н., с.н.с. отдела морфологии, ORCID: 0000-0002-9170-2600, Муслимов С. А. — д.м.н., в.н.с., зав. отделом морфологии. ORCID: 0000-0002-9076-0251, Гареев Е. М. — к.б.н., доцент, с.н.с. лаборатории нейрофизиологии, ORCID: 0000-0002-6561-0892, Попов С. В. — академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Jeol02@mail.ru

БМА — биоматериал Аллоплант, ИПР — индекс площади рубца.

Рукопись получена 02.02.2018

Рецензия получена 05.03.2018

Принята к публикации 12.03.2018

Stimulation of autologous progenitor and committed cells in ischemically damaged myocardium

Lebedeva A. I.¹, Muslimov S. A.¹, Gareev E. M.¹, Popov S. V.², Afanasiev S. A.²

Local progenitor cells are present in all tissues, including the myocardium. Stimulation of these cells can significantly improve the efficiency of the regeneration process. Biodegradation products of Alloplant biomaterials (ABM) are an inhibitor of fibrosis and serve as an inducer of stem cells in various body tissues including smooth and skeletal muscles, as well as connective tissue.

Aim. To determine the cell regenerative potential of progenitor c-kit and committed GATA-4 cells in ischemic myocardium on the background of ABM application in chronic experiment.

Material and methods. 100 Wistar rats weighing 180-200 g were used, that underwent ligation of coronary artery. In the experimental group (n=50), 600 µl of a physiological solution containing 12 mg of ABM was administered simultaneously with coronary occlusion. General histological studies (hematoxylin and eosin staining, and staining as per Mallory), immunohistochemical (c-kit, GATA-4) and morphometric studies (determination of the index of the scar's area, counting of stained cells) were carried out. The statistical processing of the results was carried out using the rank methods — single factor dispersion analysis as per Kruskal-Wallis and the comparison of uncorrelated data by the Mann-Whitney method.

Results. When using ABM during coronary occlusion, myocardium was characterized by a statistically significant ($p < 0,0001$) prevalence of c-kit⁺/GATA-4⁺ cells numbers throughout the follow-up period (3-45 days). These cells were localized mainly in the granulation tissue of the peri-cicatricial area, bordering

on the preserved cardiac muscle tissue. In the peri-cicatricial area, cardiac cells had a different degree of maturity — from poorly differentiated forms (without clear ultrastructural signs of cardiomyogenic orientation) to young cardiomyocytes. In the presence of ABM, coronary occlusion was characterized by statistically significantly smaller values of the index of the scar's area ($p < 0,05 \div < 0,0001$).

Conclusion. ABM degradation products are chemoattractants for c-kit cells and promote their differentiation into cardiomyogenic GATA-4 cells, which contributes to more successful myocardium repair.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):123–129
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-123-129>

Key words: myocardium, alloplant biomaterial, stem cells, c-kit/GATA-4.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The study was conducted within the framework of the state assignment: NIOKR registration number 115040870057 from 08.04.2015.

¹The Russian Eye and Plastic Surgery Center of RAS, Ufa; ²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk, Russia.

Lebedeva A. I. ORCID: 0000-0002-9170-2600, Muslimov S. A. ORCID: 0000-0002-9076-0251, Gareev E. M. ORCID: 0000-0002-6561-0892, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

Received: 02.02.2018 Revision Received: 05.03.2018 Accepted: 12.03.2018

Согласно современным представлениям, практически все известные тканевые системы содержат локальные клетки-предшественники. Однако информация о существовании и функционировании стволовых клеток в органах сердечно-сосудистой системе по-прежнему ограничена [1]. Данные последних лет свидетельствуют о наличии клеточного регенеративного пула в миокарде. Одними из таких клеток являются недифференцированные стволовые клетки *c-kit*⁺. Коммитированные *GATA 4*⁺ клетки показывают раннюю кардиомиогенную направленность и относятся к кардиомиобластической клеточной форме [1]. Однако существует и противоположная точка зрения, где кардиомиогенная роль данных клеток ставится под сомнение, т.к. они обнаруживались в грануляционной ткани, которая в последствии трансформировалась в рубцовую [2].

Вопрос о стимуляции регенеративного потенциала миокарда до настоящего времени является открытым. Известно, что биоматериал Аллоплант (БМА) является индуктором стволовых клеток во многих тканях организма, включая соединительную ткань, а также гладкую и скелетную мускулатуру [3]. Доказано, что продукты биодеградации ингибируют процесс фиброобразования в тканях и тем самым способствуют росту и дифференциации клеток тканевого ложа [4].

Цель исследования: в условиях хронического эксперимента, определить клеточно-регенераторный потенциал прогениторных *c-kit* и коммитированных *GATA-4* клеток в ишемизированном миокарде на фоне применения БМА.

Материал и методы

Исследования выполнены на самцах крыс линии Вистар массой 180-200 г. Всем животным, под внутримышечным наркозом (раствор золетила), было выполнено стенозирование *r. interventricularis paraconalis a. coronarii sin.* левого желудочка наложением шва “викрил” при левосторонней торакотомии. Рану засыпали антибиотиком и, удалив воздух из грудной полости, послойно зашивали. Части животным сразу после стенозирования коронарной артерии, в её бассейн интрамиокардиально делали инъекции 12 мг БМА, суспендированного в физиологическом растворе. Эти животные составили основную группу. Доза биоматериала была взята произвольно. Размер частиц БМА составлял 50-80 мк. Биоматериал Аллоплант® разработан в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии” МЗ РФ г. Уфы. Биоматериал изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован и разрешен к при-

менению в клинической практике приказом МЗ СССР № 87901-87 от 22.07.1987 года. Для настоящего исследования аллогенный биоматериал был изготовлен из сухожилий крыс и диспергирован. Животные, которым не проводили инъекций БМА, составили контрольную группу. Животных выводили из опыта путем инсуляции летальной дозы паров эфира на 3, 7, 14, 30, 45 сут. На каждую точку исследования использовали по 10 животных. При работе с животными руководствовались правилами лабораторной практики в Российской Федерации и Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, в соответствии с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [5]. Биоматериал Аллоплант® разработан в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии” МЗ РФ г. Уфы. Биоматериал изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован и разрешен к применению приказом МЗ СССР № 87901-87 от 22.07.1987г. Для настоящего исследования аллогенный биоматериал был изготовлен из сухожилий крыс и диспергирован.

Сердца животных, выведенных из эксперимента, фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори.

Для иммуногистохимического исследования парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли *c-kit* (клон *c-19*) и *GATA-4* (клон *G-4*) в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первых антител. Подсчет позитивно окрашенных клеток против антител к *c-kit*, *GATA-4* производили в 20 полях зрения каждого образца (*n*=6) при увеличении $\times 400$ в перифокальных зонах. Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения и микроскопа AxioImager Z1, оснащенного фотонасадкой ProgRes C3 и программой анализа изображений Axiovision (C. Zeiss, Германия).

Для электронно-микроскопического исследования из сердечной ткани вырезали кусочки размером 1-2 мм³ и фиксировали в 2,5%-ном растворе глутаральдегида, приготовленного на какодилатном буфере (pH 7,2-7,4) с дофиксацией в 1% растворе OsO₄ на том же буфере. Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Предварительно готовили полутонкие срезы на ультратоме EM UC 7 (Leica, Германия) и окрашивали их раствором толуидинового синего на 2,5%-ном растворе безвод-

ной соды. На данных срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Ультратонкие срезы контрастировали 2%-ным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония).

Для определения размера постинфарктного рубца миокарда каждое сердце нарезали поперек на 5 секторов. Из них изготавливали гистологические препараты и подвергали морфологической обработке. Индекс площади рубца (ИПР) сердец крыс измеряли на препаратах, окрашенных по Маллори, с использованием программы ITEM (Olympus) следующим образом: отношение площади рубца к площади стенки левого желудочка умножали на 100%.

Для статистического анализа использовали метод двухфакторного дисперсионного анализа. Анализ данных осуществлялся с применением непарметрических (ранговых) методов — однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу и сравнения некоррелированных данных методом Манна-Уитни. Построение диаграммы осуществлялось в программе Statistica 6,0.

Результаты

На рисунке 1 представлена динамика численности c-kit⁺ клеток в миокарде исследуемых групп животных. При определении c-kit клеток в перинфарктной зоне их численность в зависимости от сроков наблюдения оказалась статистически значимой как в основной ($\chi^2=46$; $p<0,0001$), так и в контрольной группах ($\chi^2=74$; $p<0,0001$). В основной группе она обусловлена разницей между уровнями численности клеток через 3 сут. ($n=39/69$, мода 50) и 45 сут. после начала эксперимента ($n=5/14$, мода 6). Снижение количества c-kit⁺ клеток происходило через 7 дней

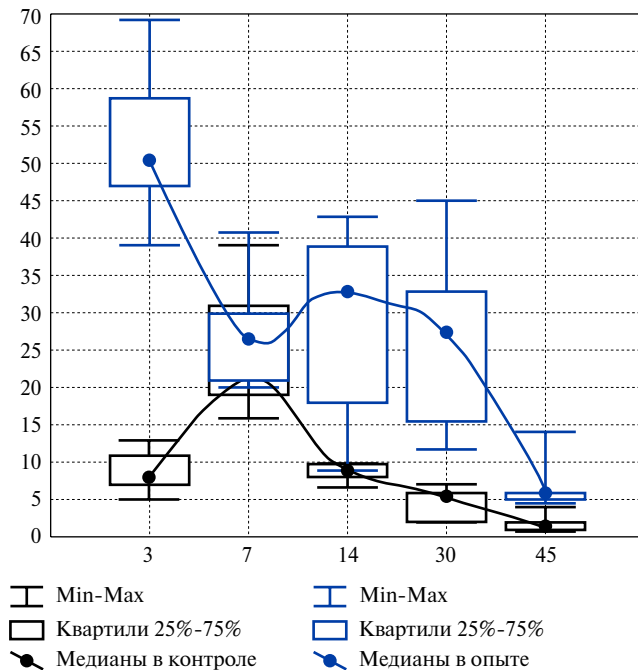


Рис. 1. Динамика численности c-kit⁺ клеток в миокарде после применения БМА (синий цвет) и в контроле (черный цвет). По оси абсцисс — сроки наблюдения (сутки). По оси ординат — количество клеток в поле зрения.

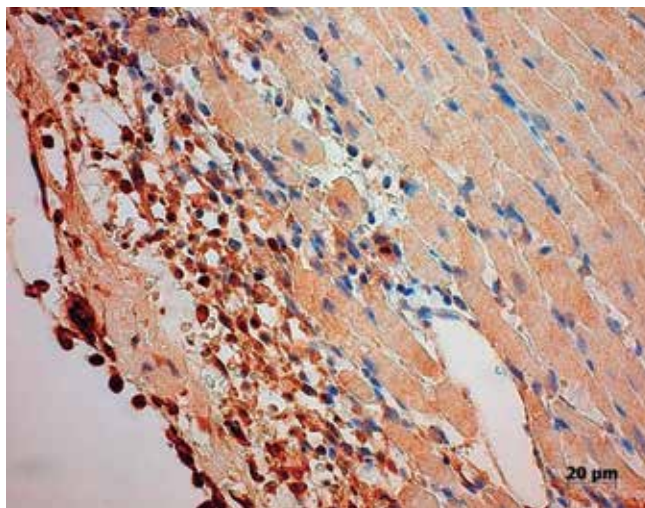
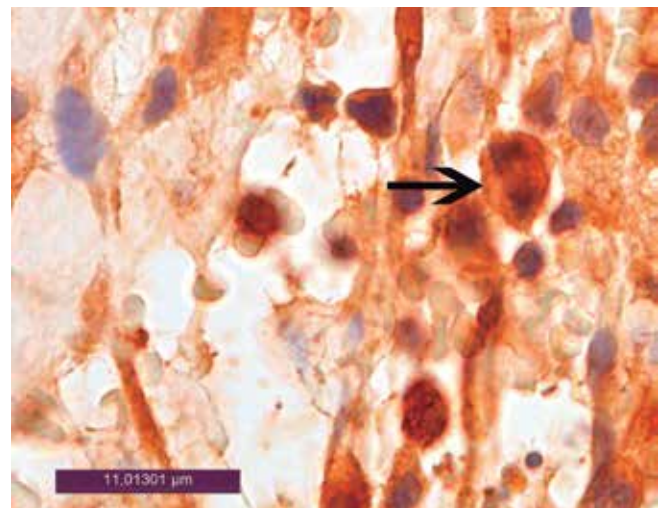
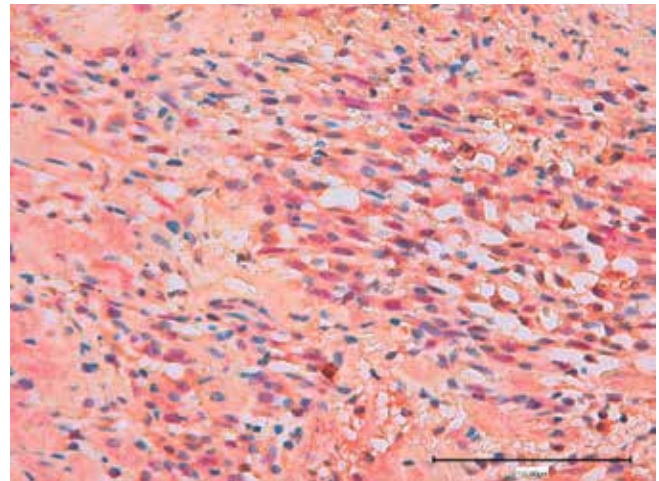
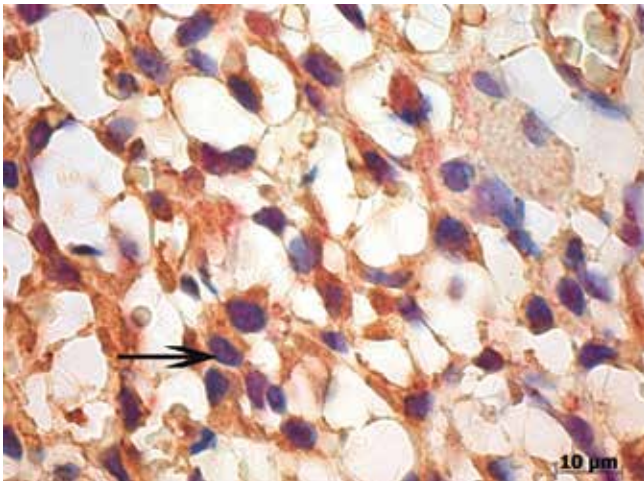


Рис. 2 (А, Б). С-kit⁺ клетки в реактивной зоне ишемизированного миокарда через 3 суток после введения БМА. **А** — c-kit⁺ клетки в эпикарде и в зоне введения биоматериала; **Б** — митоз клеток c-kit⁺ (↑). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления c-kit⁺ клеток с докраской гематоксилином.





А

Б

Рис. 3 (А, Б). Скопления $c\text{-kit}^+/GATA\text{-}4^+$ клеток в реактивной зоне миокарда через 14 суток после введения БМА. **А** — клетки ранней кардиомиогенной дифференцировки ($\uparrow$), **Б** — скопления $c\text{-kit}^+/GATA\text{-}4^+$ клеток в периинфарктной зоне миокарда. Непрямой иммунопероксидазный метод двойного иммуноочечения клеток против $c\text{-kit}$ (коричневое окрашивание цитоплазмы) и $GATA\text{-}4$ (красное ядерное окрашивание) с докраской гематоксилином.

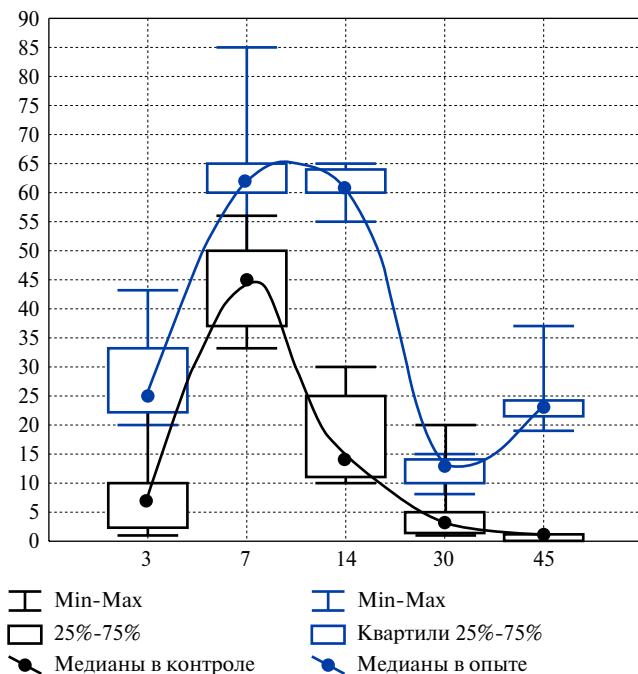


Рис. 4. Изменения численности $GATA\text{-}4^+$ клеток в миокарде после применения БМА (синий цвет) и в контроле (черный цвет). По оси абсцисс — сроки наблюдения в днях. По оси ординат — количество клеток.

($n=20/41$, мода 27 ($p<0,0001$)). В сроки 14 и 30 дней статистически достоверных различий не наблюдалось ($p>0,19 \div 0,57$ при попарном сравнении уровней на 7-й, 14-й и 30-й дни), т.е. их численность в интервале времени 7-30 сут. стабилизировалась. Через 45 сут. было значимое ($p<0,0001$) снижение числа $c\text{-kit}^+$ клеток.

К третьим суткам количество $c\text{-kit}^+$ клеток в основной группе было в 6,25 раз выше ($n=5/13$, мода 8), чем в контрольной группе. К 7 суткам число $c\text{-kit}^+$ клеток, в контрольной группе возрастало ($n=16/38$, мода 21

($p<0,0001$)), однако уже в последующие сроки их содержание снижалось, достигая к 45 дню минимальных значений ($n=1/4$, мода 1,5).

На ранних сроках наблюдения $c\text{-kit}^+$ клетки обнаруживались непосредственно возле частиц биоматериала, в эндомизии, перимизии, в эпикарде и в периваскулярном пространстве. Данные клетки часто выявлялись в состоянии митоза (рис. 2). Выявлялось двойное положительное иммуноочечение клеток антителами против антигенов $c\text{-kit}$ и $GATA\text{-}4$ (рис. 3а). Причем, $GATA\text{-}4^+$ клетки также обладали пролиферативной активностью и выявлялись в стадии митоза. Клетки $c\text{-kit}^+/GATA\text{-}4^+$ локализовались преимущественно в грануляционной ткани перирубцовой зоны, граничащей с сохранившейся сердечной мышечной тканью (рис. 3б).

При определении $GATA\text{-}4^+$ клеток оказалось, что их численность также значимо зависела от сроков наблюдения как в основной, так и в контрольной группах ($\chi^2=75$; $p<0,0001$ и $\chi^2=63$; $p<0,0001$, соответственно) (рис. 4). При этом, уже к 3 суткам $GATA\text{-}4^+$ клеток в основной группе было значимо больше ($p<0,0001$), чем в контроле ($n\ 20/43$ и $n\ 1/31$, соответственно, медианы 25 и 7, соответственно). К 7 суткам число $GATA\text{-}4^+$ клеток в обеих группах статистически значимо возрастало ($n\ 49/85$ и $33/56$, медианы 62 и 45, соответственно, $p<0,0001$). В последующие сроки эксперимента в контрольной группе численность $GATA\text{-}4^+$ клеток, достоверно снижалась ($n\ 0/1$). В основной группе количество $GATA\text{-}4^+$ клеток практически не отличалось от такового на 14 день ($p>0,63$). Значительное снижение их числа ($n\ 8/15$, медиана 13) отмечено только на 30 и 45 сутки ($n\ 19/37$, медиана 23, $p>0,14$).

В перирубцовой зоне кардиальные клетки проявляли признаки различной стадии зрелости — от мало-

дифференцированных форм без четких ультраструктурных признаков кардиомиогенной направленности, до юных кардиомиоцитов. Малодифференцированные клетки были крупных размеров, овальной или округлой формы без признаков определенной функциональной специализации. Ядерно-цитоплазматическое отношение было ≥ 1 . Ядра были округлых размеров с равномерно распределенным эухроматином. Гетерохроматин в виде тонкой полоски локализовался пристеночно возле внутренней ядерной мембраны. В цитоплазме обнаруживались округлые митохондрии, многочисленные рибосомы и полисомы, короткие расширенные каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума.

В цитоплазме юных кардиомиогенных клеток определялись как разрозненные миофиламенты, так и короткие миофибриллы, собранные в саркомеры.

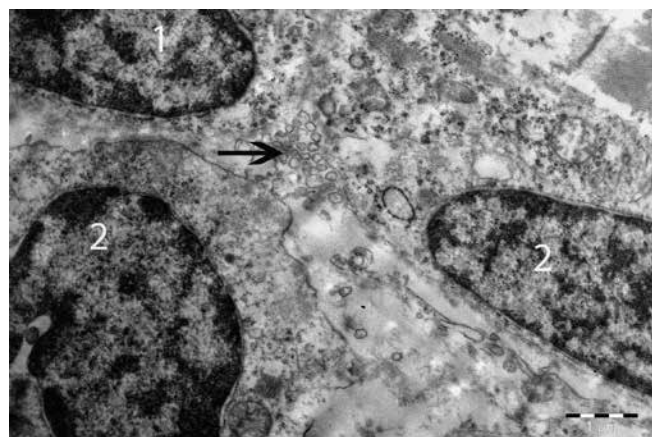


Рис. 5. Кардиомиогенные клетки различной степени дифференцирования в после введения БМА через 14 суток. 1 — юный кардиомиоцит, 2 — малодифференцированные клетки, экзоцитоз везикул ($\uparrow$). Электронограмма.

На концах сократительных элементов располагались осmioфильные плотные округлые гранулы гликогена. В эктоплазме обнаруживались как одиночные везикулы мелкого размера, так и их скопления в виде кластеров, выходящие за пределы клетки. Клетки еще не формировали плотные клеточные контакты, межклеточные промежутки были расширены (рис. 5).

При сравнительном исследовании миокарда крыс основной и контрольной групп через 45 сут. после коронароокклюзии было установлено, что ИПР в основной группе оказался статистически значимо в 2,75 раз меньше, чем в контрольной группе (рис. 6). По нашим данным, ИПР в контрольной группе составлял $26,65 \pm 16,1\%$, а в основной только $9,72 \pm 10,8\%$ ($p < 0,05 \div < 0,0001$).

Обсуждение

В настоящее время c-kit⁺ клетки, рассматриваются как региональные кардиальные стволовые клетки [6]. При этом отмечается, что их содержание в миокарде незначительно и не может покрыть дефицита утраченных кардиомиоцитов после повреждения.

В нашем исследовании стволовые c-kit⁺ клетки были идентифицированы в миокарде крыс обеих групп. Однако после применения БМА численность c-kit⁺ клеток в контрольных точках превышала количество клеток в контрольной группе. В основной группе стволовые c-kit⁺ клетки обнаруживались в непосредственной близости от зоны интрамиокардиального введения биоматериала Аллоплант, в эпикарде, между поврежденными кардиомиоцитами и в периваскулярном пространстве. При использовании БМА, уже к 3-м суткам было получено наивысшее значение численности c-kit⁺ клеток. Количество клеток в очаге поражения превосходило значения



Рис. 6 (А, Б). Поперечный срез миокарда через 45 суток после начала эксперимента. А — контрольная группа, Б — опытная группа. Окраска по Маллори.

контрольной группы почти в шесть раз, чему способствовала их миграция к частицам биоматериала.

Проведённые исследования показали, что динамика рассматриваемых клеток имела волновое течение. Второй подъем популяции $c\text{-kit}^+$ клеток в период 7-14 сут., вероятно, связан с волнами митозов в регенерате, т.к. длительность G1/S периода составляет от 14 сут. до 2 лет [7]. По мере резорбции и замещения биоматериала тканеспецифичными элементами, миграция стволовых $c\text{-kit}^+$ клеток приостанавливалась. В обеих группах крыс, этот период соответствовал окончанию гистопластических процессов в миокарде.

В контрольной группе максимальное присутствие $c\text{-kit}^+$ клеток происходило только к 7 суткам и коррелировало с выраженностью коллагеногенеза. Вероятно, прогениторные клетки, несмотря на миграцию в зону поражения, не проявляли кардиомиогенной дифференцировки в достаточной мере и в дальнейшем под воздействием факторов микроокружения утрачивали свойства стволовости и приобретали фенотип клеток фибробластического дифферона.

Известно, что продукты биодеградации БМА являются хемоаттрактантами негематопоэтических предшественников мезенхимных клеток $CD45^+/CD90^+$, что было установлено с помощью проточной цитофлюориметрии [8]. В контрольной группе зона обнаружения $c\text{-kit}^+$ клеток ограничивалась только эпикардом. Исходя из этого, можно говорить, что продукты биодеградации БМА являются хемоаттрактантом стволовых клеток из клеточных ниш и костного мозга. Это согласуется с данными о том, что прогениторные клетки обладают хемотаксисом к очагу повреждения и экспрессируют клеточный рецептор CXCR4 к фактору хоуминга SDF-1 [9].

$C\text{-kit}$ не является специфическим поверхностным маркером кардиальных стволовых клеток, на сегодняшний день таких специфических маркеров не обнаружено. Примитивные стволовые клетки обладают плюрипотентностью и могут трансформироваться в различные клеточные клоны [10]. Доказательством кардиомиогенной дифференцировки $c\text{-kit}$ клеток после воздействия продуктов биодеградации БМА служит положительное иммунофенотипирование против антител стволовых клеток $c\text{-kit}$ и GATA-4. В нашем исследовании, данные клетки активно пролиферировали — находились в стадии митоза. Этот результат даёт основание говорить, что использованный нами биоматериал Аллоплант является не только хемоаттрактантом стволовых клеток, но и индуктором дифференцировки клеток в органоспецифичном направлении — кардиомиоцитов.

Для того чтобы идентифицировать именно кардиомиогенные прогениторные клетки, в данной работе был применен иммуногистохимический метод выявления GATA-4 в клетках, ген которого является кардиальным маркерным геном, а сам белок — специфическим

фактором транскрипции кардиомиоцитов. Известно, что в клетках, GATA-4 выполняет функцию ключевого регулятора кардиальных генов, участвует в контроле сборки саркомеров в кардиомиоцитах и в их дифференцировке [11]. Полученные нами данные показали, что коммитированные стволовые клетки GATA-4 обнаруживались в реактивной зоне ишемически поврежденного миокарда преимущественно в перирубцовой зоне, граничащей с сердечной мышечной тканью. Анализируя динамику численности GATA-4⁺ клеток в рассматриваемых группах животных, можно отметить, что в основной группе количество коммитированных малодифференцированных клеток превосходило число клеток в контрольной группе на всем протяжении исследования. Так, через 3 суток межгрупповой паттерн расхождений достигал трехкратных значений и практически сохранялся на этом уровне на всех сроках наблюдения. Увеличение количества клеток спустя 7 сут. являлось, по всей видимости, периодом дифференциации кардиомиобластов из стволовых клеток и их пролиферативной активности. Наивысшая численность GATA-4⁺ клеток в основной группе пришла на период 7-14 сут., затем она снижалась в связи с затуханием пластических процессов в миокарде. Однако определенный уровень этих клеток выявлялся и спустя 30-45 сут. В контрольной группе количество GATA-4⁺ клеток уже к 7 суткам снижалось, а к 30-45 сут. достигало единичных значений.

Анализ ультраструктуры клеток показал гетерогенность кардиальных клеточных популяций в перирубцовой зоне. Нами отмечено, что скопления клеток GATA-4 после применения БМА присутствовали в большом количестве только в перирубцовой зоне. В центральной зоне ишемически поврежденного миокарда GATA-4⁺ клетки не отмечались. А наличие развитого везикулярного аппарата и явление экзоцитоза наблюдалось у кардиомиоцитов. Вероятно, этим объясняется регуляция кардиомиогенеза в направлении от дифференцированных кардиомиоцитов к стволовым клеткам осуществляемая через паракринную систему и/или микро-РНК [12].

Известно, что в составе биоматериала Аллоплант преобладают коллаген, протеогликаны, гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, кератан- и дерматансульфат) [13]. Коллаген, являясь средством заместительной терапии в поврежденной ткани, ингибирует фибробластическую деятельность по типу обратной связи и участвует в торможении пролиферативной и коллагенсинтетической функции фибробластов [14]. Доказано, что биоматериал Аллоплант является ингибитором фиброза в скелетной мышечной ткани [4]. Продукты его резорбции становятся хемоаттрактантами для макрофагов M1 системы активации. Доминирующее влияние M1 фенотипа макрофагов способствует эффективному очищению раны от раневого детрита. А подавление численности

M2 макрофагов вызывает смещение и пролонгирование ростовой фазы, что содействует индукции элементов мышечной ткани [15].

Заключение

Таким образом, результаты морфологических и морфометрических исследований показали, что биоматериал Аллоплант является хемоаттрактантом аутологичных стволовых клеток c-kit, а продукты его биодеградации способствуют дифференциации этих клеток в кардиомиогенном направлении — GATA-4. После использования аллогенного биоматериала площадь постинфарктного рубца была в 2,74 раз

меньше, по сравнению с контролем. Можно заключить, что интрамиокардиальное введение диспергированного биоматериала Аллоплант может значительно улучшить структуру формирующегося регенерата и снизить площадь постинфарктного рубца у экспериментальных животных.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания: регистрационный номер НИОКР 115040870057 от 08.04.2015г.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Anversa P, Kajstura J, Rota M, et al. Regenerating new heart with stem cells. *J Clin Invest*. 2013;123(1):62-70. doi:10.1172/JCI63068.
- Bergmann O. Studies of myocardial regeneration. Stockholm. Published by Karolinska Institutet 2010. p 35. ISBN 978-91-7457-114-1.
- Lebedev AI. Spongiform biomaterial — inductor misallocation in damaged skeletal muscle. *Uspechi sovremennoi biologii*. 2016;3:276-84. (In Russ.) Лебедева А.И. Аллогенный губчатый биоматериал — индуктор миосателлитозитов в поврежденной скелетной мышце. *Успехи современной биологии*. 2016;3:276-84.
- Lebedev AI. Spongiform biomaterial — inhibitor of fibrosis of damaged skeletal muscle. *Russyskiy bioterapeuticheskiy journal*. 2014;4(13):37-44. (In Russ.) Лебедева А.И. Аллогенный губчатый биоматериал — ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;4(13):37-44.
- Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research. Ed. NN Karkishchenko, SV Grachev. M.: Profile-2c. 2010. p.358. (In Russ.) Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2с. 2010: с. 358.
- van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M, et al. C-kit⁺ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature*. 2014;509:337-41. doi:10.1038/nature13309.
- Lu L, Li F, Lu J. Identification of functional tissue-resident cardiac stem/progenitor cells in adult mouse. *Cell Biology International Reports*. 2012;1, Is.1:15-22. doi:10.1042/CBR20120001.
- Kurchatova NN, Siberyac SV, Khasanov RA, et al. Migration of mesenchymal stem cells in biomaterials ALLOPLANT: preliminary data. *Immunologiya Urala*. 2005;14:17-8. (In Russ.) Курчатова Н.Н., Сибирияк С.В., Хасанов Р.А. и др. Миграция мезенхимальных стволовых клеток в биоматериалы ALLOPLANT: предварительные данные. *Иммунология Урала* 2005;14:17-8.
- Li L, Wu Sh, Liu Zh, et al. Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction Improves the Migration and Homing of Mesenchymal Stem Cells after Myocardial Infarction by Upregulating SDF-1/CXCR4: A Pilot Study. *Stem Cells Int*. 2015;14p. 691310. doi:10.1155/2015/691310 PMID: PMC4436519.
- Shahov VP, Popov SV. Stem cells and cardiomyogenesis in norm and pathology. *Tomsk 2004:4-38*. (In Russ.) Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск 2004:4-38.
- Oka T, Maillet M, Watt A, et al. Cardiac-specific deletion of Gata4 reveals its requirement for hypertrophy, compensation, and myocyte viability. *Circ Res*. 2006;98:837-45. doi:10.1161/01.RES.0000215985.18538.c4.
- TianY, Liu Y, Wang T et al. A microRNA-Hippo pathway that promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration in mice. *Science Translational Medicine*. 2015;7:279:279-338. doi:10.1126/scitranslmed.3010841.
- Lebedeva AI. Regulation of parenchymal-stromal relationship for the correction of defects of skeletal muscle allogenic biomaterial. *Experimental and clinical dermatocosmetology*. 2014;1:51-6. (In Russ.) Лебедева А.И. Регуляция паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при коррекции дефектов скелетной мышцы аллогенным биоматериалом. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2014;1:51-6.
- Serov VV, Shehter AB. Connective tissue. M.: Medicina 1981:p 312. (In Russ.) Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина 1981:с. 312.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Morphological features of macrophages and their cytokine profile in the regeneration of skeletal muscle plastic surgery allogenic spongy biomaterial. *Cytokines and inflammation*. 2015;14(1):27-33. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Морфологические особенности макрофагов и их цитокинового профиля в регенерации скелетной мышечной ткани при пластике аллогенным губчатым биоматериалом. *Цитокины и воспаление*. 2015;14(1):27-33.

Случай гибридного хирургического лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты у пациента с впервые выявленной коарктацией аорты

Чернявский М. А., Жердев Н. Н., Чернова Д. В., Чернов А. В., Кудяев Ю. А., Гусев А. А.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):130–132

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-130-132>

Ключевые слова: коарктация аорты, расслоение аорты, аневризма дуги аорты, сонно-сонно-подключичное шунтирование, эндоваскулярная изоляция аневризмы аорты.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Чернявский М. А. — д.м.н., главный н.с. научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Жердев Н. Н.* — м.н.с. НИЛ сосудистой и гибридной хирургии НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0003-2500-2320, Чернова Д. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, м.н.с. НИЛ сосудистой и гибридной хирургии НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0001-9470-

2609, Чернов А. В. — врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3092-7774, Кудяев Ю. А. — врач кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2111-0765, Гусев А. А. — врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2417-166X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zherdeff.nikolai@icloud.com

АД — артериальное давление, БЦС — брахиоцефальный ствол, КоА — коарктация аорты, КТ — компьютерная томография, ОСА — общая сонная артерия, ПкА — подключичная артерия, ЭКГ — электрокардиография, PTFE — политетрафторэтилен.

Рукопись получена 07.09.2018

Рецензия получена 10.10.2018

Принята к публикации 17.10.2018

A clinical case of hybrid surgical treatment of aortic arch saccular aneurysm in a patient with newly diagnosed aortic coarctation

Chernyavsky M. A., Zherdev N. N., Chernova D. V., Chernov A. V., Kudaev Yu. A., Gusev A. A.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):130–132

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-130-132>

Key words: aortic coarctation, aortic dissection, aortic arch aneurysm, endovascular isolation of aortic aneurysm.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia.

Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Zherdev N. N. ORCID: 0000-0003-2500-2320, Chernova D. V. ORCID: 0000-0001-9470-2609, Chernov A. V. ORCID: 0000-0003-3092-7774, Kudaev Yu. A. ORCID: 0000-0002-2111-0765, Gusev A. A. ORCID: 0000-0002-2417-166X.

Received: 07.09.2018 **Revision Received:** 10.10.2018 **Accepted:** 17.10.2018

Клинический случай

Пациент К., мужчина, 38 лет, поступил в клинику по экстренным показаниям с представлением об остром коронарном синдроме. Жалобы на одышку, боли за грудиной, иррадиирующие в межлопаточное пространство. Из анамнеза: длительное течение гипертонической болезни с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст. Указанные жалобы стал отмечать около 3 мес. назад, когда во время интенсивной физической нагрузки (подъем на гору) возникли боли за грудиной, одышка, слабость. Был доставлен в стационар по месту жительства бригадой скорой медицинской помощи. При обследовании исключен острый инфаркт миокарда (ОИМ). Получал консервативную терапию с представлением о гипертоническом кризе. Уровень тропонина в пределах референтных значений. По данным исследования электрокардиографии (ЭКГ) — без особенностей. По данным эхокардиогра-

фии — фракция выброса левого желудочка не снижена, зон гипо- и акинезии миокарда не выявлено. На основании жалоб пациента, данных результатов лабораторных и инструментальных исследований проведен дифференциальный диагноз с острым аортальным синдромом. По данным компьютерной томографии аорты с внутривенным контрастированием (КТ-аортографии) — изолированная коарктация аорты (КоА), мешотчатая аневризма дуги аорты, расслоение дуги аорты и левой подключичной артерии (рис. 1. А, Б). Открытое хирургическое лечение аневризмы сопряжено с крайне высоким риском периоперационных осложнений ввиду анатомического расположения аневризмы, технических сложностей открытого доступа, распространения расслоения на левую подключичную артерию. Коллективно принято решение об использовании малотравматичных гибридных технологий. Перед имплантацией стент-графта для увеличения прокси-

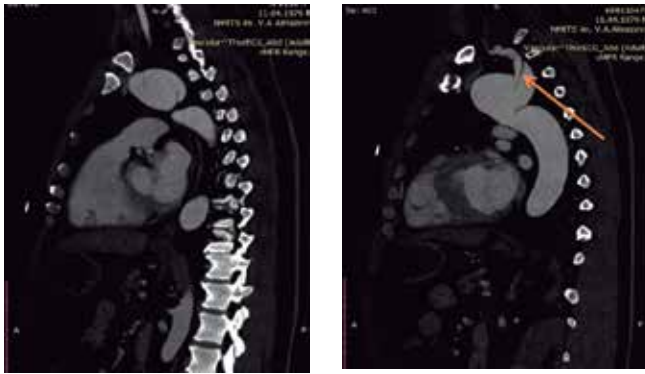


Рис. 1 (А, Б). А. Локализация проксимальной фенестрации на уровне дуги аорты. КТ-аортография, сагиттальный срез. Б. Распространение расслоения на левую ПКА (указано стрелкой).

мальной зоны фиксации стент-графта выполнено сонно-сонно-подключичное шунтирование. От пациента было получено информированное согласие на лечение.

В условиях гибридной операционной под комбинированным наркозом доступом по медиальному краю правой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы в нижней трети шеи выделена правая общая сонная артерия (ОСА). По медиальному краю левой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы в нижней трети шеи выделена левая ОСА. Надключичным доступом выделена левая подключичная артерия (ПКА) с ветвями в первом сегменте, перевязана. После системной гепаринизации, пережатия артерий, сформирован проксимальный анастомоз политетрафторэтиленового протеза PTFE 8 mm с правой ОСА по типу “конец-в-бок”. Левая ОСА перевязана у устья, по боковой стенке синтетического шунта сформировано окно, в которое по типу “конец в бок” вшит проксимальный конец левой ОСА. Протез проведен претрахеально. Далее правая ПКА пережата, перевязана у устья, на её передней стенке сформировано окно, в которое по типу “конец в бок” под острым углом вшит дистальный конец протеза. Время аноксии 28 мин. После запуска кровотока определяется отчётливая пульсация всех реконструированных артерий. Далее доступом в верхней трети правого бедра выделена общая бедренная артерия, взята на турникет, установлен интродьюсер. В устье брахиоцефального ствола (БЦС) через лучевой доступ заведён диагностический катетер PigTail для ангиографического контроля. По супержесткому проводнику заведен, позиционирован и имплантирован стент-графт дистальнее отхождения БЦС, размер 32/32/150 мм. При контрольной ангиографии: устье БЦС не скомпрометировано, эндодилатов не выявлено (рис. 2). Интраоперационных осложнений не было.

Течение раннего послеоперационного периода гладкое. По лабораторным данным — без существенных отклонений от нормы. Пациент выписан в удов-

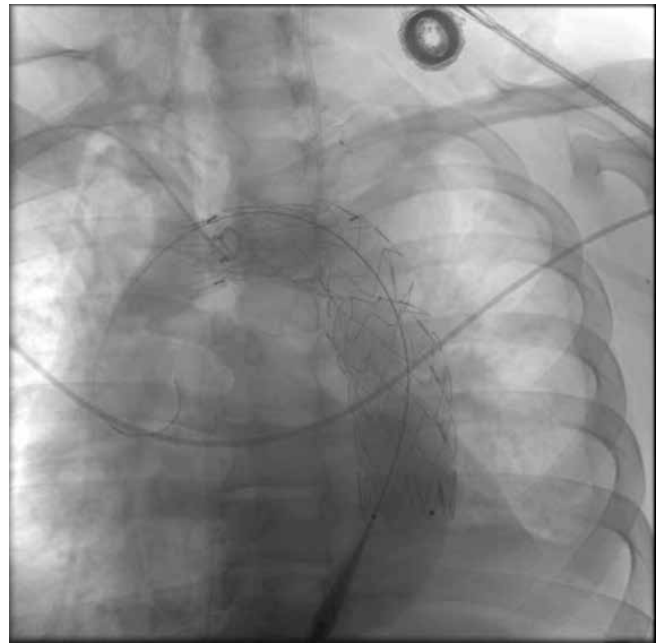


Рис. 2. Интраоперационная ангиография. Оптимальное позиционирование стент-графта.

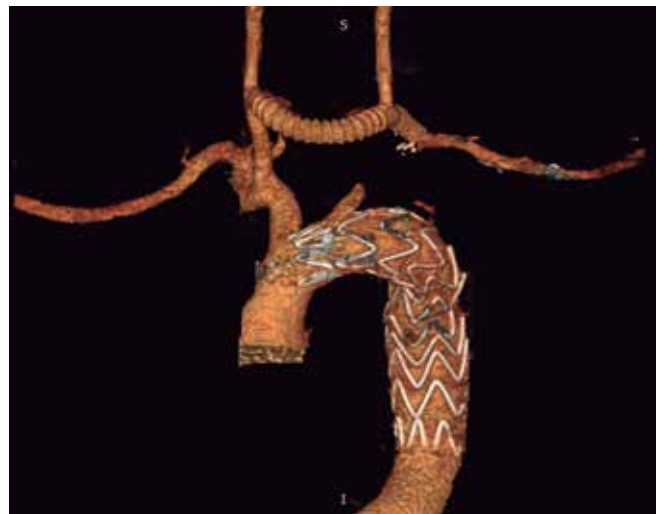


Рис. 3. 3D-реконструкция КТ-аортографии через 6 месяцев после операции.

летворительном состоянии на 6-е послеоперационные сутки.

При контрольном осмотре через 6 мес. после операции артериальная гипертензия медикаментозно стабилизирована. По данным КТ-аортографии: стент-графт позиционирован удовлетворительно, полость аневризмы изолирована от кровотока (рис. 3).

Обсуждение

КоА составляет от 5 до 8% случаев всех врожденных пороков сердца, и чаще всего лечится еще в детском возрасте [1]. Без коррекции 90% пациентов с КоА умирают в возрасте до 50 лет из-за системной

артериальной гипертензии, преждевременно развивающейся ишемической болезни сердца, инсульта, расслоения аорты и застойной сердечной недостаточности [2], в возрасте 30-40 лет — по данным других авторов [3].

КоА у взрослых пациентов почти всегда соответствует повторной КоА после предыдущего эндоваскулярного или открытого хирургического лечения. В более редких случаях у взрослых пациентов КоА может оказаться случайной находкой и, по данным некоторых авторов, составляет от 16 до 41% [4]. Хирургическое лечение КоА, описанное впервые Alfred Blalock and Edward Park в 1944г, оставалось основным вариантом лечения пациентов с КоА на протяжении десятилетий. Недавнее многоцентровое исследование, опубликованное Обществом торакальных хирургов, сообщает, что общая смертность после открытой операции составила 2,4%, а послеоперационные осложнения наблюдались у 36% всех пациентов [5]. Долгосрочное наблюдение показало, что уровень выживаемости у пациентов после хирургической коррекции КоА составил 93,3%, 86,4% и 73,5% через 10, 20 и 30 лет после операции, соответственно [6]. По данным Yin K, et al. (2017) после открытого хирургического лечения взрослых пациентов с КоА внутригоспитальная летальность составила 5%, дыхательная недостаточность 5%, пареплегия 1,7%, кровотечение с реоперацией по экстренным показаниям 1,7% [7].

В последние годы эндоваскулярное лечение стало методом выбора в лечении врожденной КоА во всех возрастных группах, а также при повторных вмешательствах и при лечении осложнений [8]. В современ-

ных клинических рекомендациях отсутствуют какие-либо конкретные указания по лечению впервые выявленной КоА и её осложнений у взрослых пациентов, а данные об успешном эндоваскулярном лечении указанной группы пациентов сводятся к единичным публикациям.

Осложнения не леченной коарктации аорты — аневризма, расслоение нисходящей аорты с высоким риском разрыва — выявляются в 16% случаев [9]. Открытое хирургическое лечение КоА эквивалентно лечению аневризм нисходящей аорты, операционная летальность при котором составляет 2,8-15% [10]. В случае асимптомного течения заболевания у взрослых общепринятой считается выжидательная тактика с динамическим наблюдением (ультразвуковое дуплексное сканирование с определением пикового градиента давления, КТ-аортография). В данном случае асимптомное течение КоА у пациента осложнилось расслоением аорты с распространением на левую ПКА с высоким риском разрыва, что потребовало экстренного хирургического лечения. Гибридный подход включал в себя выполнение дебринга с целью увеличения проксимальной зоны для имплантации стент-графта. Выполнение дебринга, эндопротезирования дуги и нисходящей аорты было, на наш взгляд, оптимальным решением у данного пациента в связи с крайне высокими рисками неврологических осложнений и показателями летальности при открытом протезировании аорты синтетическим протезом с транспозицией ветвей дуги аорты.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ang H, Lim T, Hia C, et al. Coarctation of the aorta: nonsurgical treatment using stent implantation. *Singapore Medical Journal*. 2014 Jun;55(6):302-4. doi:10.11622/smedj.2014080.
2. Fuster V, Cohen M. Coarctation of the aorta — long-term follow-up and prediction of outcome after surgical-correction — reply. *Circulation*. 1990 Apr;81(4):1441. doi:10.1161/circ.80.4.2791247.
3. Torok R, Campbell M, Fleming G, et al. Coarctation of the aorta: management from infancy to adulthood. *World Journal of Cardiology*. 2015 Nov;7(11):765-75. doi:10.4330/wjc.v7.i11.765.
4. Preventza O, Livesay J, Cooley D, et al. Coarctation-associated aneurysms: a localized disease or diffuse aortopathy. *Annals of thoracic surgery*. 2013 Jun;95(6):1961-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.03.062.
5. Ungerleider R, Pasquali S, Welke K, et al. Contemporary patterns of surgery and outcomes for aortic coarctation: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013 Jan;145(1):150-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.053.
6. Choudhary P, Canniffe C, Jackson DJ, et al. Late outcomes in adults with coarctation of the aorta. *Heart*. 2015 Aug;101(15):1190-5. doi:10.1136/heartjnl-2014-307035.7.
7. Yin K, Zhang Z, Lin Y, et al. Surgical management of aortic coarctation in adolescents and adults. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017 Mar;24(3):430-5. doi:10.1093/icvts/ivw353.
8. Forbes T, Kim D, Du W, et al. Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Dec;58(25):2664-74. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.053.
9. Oliver J, Gallego P, Gonzalez A, et al. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Oct;44(8):1641-7. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.037.
10. Chiesa R, Tshomba Y, Civilini E, et al. Open repair of descending thoracic aneurysms. *PubMed*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484579/> (2010).

Эмболизация коронарно-легочной фистулы огибающей артерии у пациента с перенесенным инфарктом миокарда и имплантированным электрокардиостимулятором

Щукин Ю. В., Сухоруков В. В., Рябов А. Е., Буклешева И. М., Германов В. А., Кругомов А. В., Айдумова О. Ю.

Проведен анализ истории болезни пациента с имплантированным электрокардиостимулятором и перенесенным инфарктом миокарда, имеющего коронарно-легочную фистулу в бассейне огибающей артерии. В статье обсуждаются трудности диагностики данной патологии и возможности ее радикального лечения, а также опыт коррекции указанного порока на базе Клиник СамГМУ.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):133–136

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-133-136>

Ключевые слова: интервенционная кардиология, коронарно-легочная фистула, внутрисосудистая окклюзия, коронароангиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Сухоруков В. В. — к.м.н., врач-хирург высшей категории, врач-рентгенолог высшей категории, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-1617-3454, Рябов А. Е. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, врач-кардиолог высшей категории, зав. кардиологическим отделением № 2, кафедры

пропедевтической терапии Клиник, ORCID: 0000-0001-8831-276X, Буклешева И. М. — врач-кардиолог, кардиологическое отделение № 2 кафедры пропедевтической терапии Клиник, ORCID: 0000-0003-1467-4447, Германов В. А. — врач-хирург эндоваскулярных методов диагностики и лечения, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения Клиник, ORCID: 0000-0003-4239-5066, Кругомов А. В. — врач-хирург эндоваскулярных методов диагностики и лечения, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения Клиник, ORCID: 0000-0002-1611-9095, Айдумова О. Ю.* — ординатор 2-го года обучения по специальности кардиология, кардиологическое отделение № 2 кафедры пропедевтической терапии Клиник, ORCID: 0000-0001-5673-7958.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

volga.rassvet@mail.ru

КФЛ — коронарно-легочная фистула, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.09.2018

Рецензия получена 29.10.2018

Принята к публикации 06.11.2018

Embolization of the coronary-pulmonary fistula of the circumflex artery in a patient with a myocardial infarction and an implanted pacemaker

Schukin Yu. V., Sukhorukov V. V., Ryabov A. E., Buklesheva I. M., Germanov V. A., Krugomov A. V., Aydumova O. Yu.

Patient's history with an implanted pacemaker and a myocardial infarction with a coronary-pulmonary fistula of circumflex artery was analyzed. The article discusses the difficulties of diagnosing this pathology and the possibilities of its curative treatment, as well as the experience of its management in the Clinics of Samara State Medical University.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):133–136

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-133-136>

Key words: interventional cardiology, coronary pulmonary fistula, intravascular occlusion, coronary angiography.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Samara State Medical University of RAS, Samara, Russia.

Schukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, Sukhorukov V. V. ORCID: 0000-0002-1617-3454, Ryabov A. E. ORCID: 0000-0001-8831-276X, Buklesheva I. M. ORCID: 0000-0003-1467-4447, Germanov V. A. ORCID: 0000-0003-4239-5066, Krugomov A. V. ORCID: 0000-0002-1611-9095, Aydumova O. Yu. ORCID: 0000-0001-5673-7958.

Received: 06.09.2018 **Revision Received:** 29.10.2018 **Accepted:** 06.11.2018

Коронарно-легочные фистулы (КЛФ) считаются малой аномалией развития сердца, поскольку в большинстве случаев не приводят к каким-либо значимым отрицательным последствиям для пациента. Большинство фистул являются врожденными и исходят из правой коронарной артерии (ПКА) или передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ЛКА), фистулы же из огибающей артерии (ОА) встречаются редко [1]. Также в специальной литературе имеются указания на возникновение подобных сосудистых аномалий, приобретенных в результате травмы или ятрогении. Распространенность КЛФ,

по данным коронароангиографии (КАГ), составляет около 0,2% от всех выполненных КАГ, а по данным патологоанатомического исследования достигают 14% от всех аутопсий [2]. Такое расхождение обусловлено, прежде всего, различной клинической картиной протекания данного порока. В большинстве случаев КЛФ, имеющие малый диаметр, клинически бессимптомны и являются случайной находкой при КАГ, выполненной по другому поводу. В то же время, гемодинамически значимые КЛФ способны вызвать феномен коронарного обкрадывания с развитием ишемии в бассейне заинтересованной артерии. С воз-

растом пациента нарастает и частота осложнений. Среди осложнений КЛФ, помимо хронической ишемии миокарда, отмечают следующие: внезапная сердечная смерть, застойная сердечная недостаточность как результат объемной перегрузки, нарушения ритма, эндокардит/эндартериит, тромбоз КЛФ, а также разрыв аневризматического расширения фистулы. Наличие клинически значимой КЛФ вызывает необходимость радикального лечения пациента.

На сегодняшний день КАГ остается наиболее распространенным методом диагностики КЛФ; среди неинвазивных методик также можно использовать трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную или мультиспиральную компьютерную томографию [3]. При наличии гемодинамически значимой КЛФ показано лечение, золотым стандартом которого является хирургическое вмешательство. В хирургической практике возможно закрытие данного дефекта при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения, а также в ходе эндоваскулярного вмешательства [4]. Тактика выбора оперативного вмешательства до сих пор не изучена [5]. Однако при наличии фистул с множественными соединениями, извилистым ходом, аневризматическими расширениями создаются сложности применения эндоваскулярного метода лечения, что обуславливает необходимость проведения открытой операции. Транскатетерное вмешательство является методом выбора при несложной анатомии фистульных ходов и отсутствии пороков сердца.

В августе 2017г в кардиологическое отделение клиники СамГМУ поступил пациент N., 68 лет, длительно страдающий артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца. Основные жалобы пациента: боли в области сердца при нагрузке (ходьбе до 100 метров, подъеме на 2 этаж), купирующиеся нитратами; одышка при умеренной физической нагрузке, подъеме на 2 этаж, проходящая в покое; общая слабость; быстрая утомляемость. В анамнезе:

синдром слабости синусового узла, имплантированный электрокардиостимулятор (ЭКС) (2006г), инфаркт миокарда нижнебоковой стенки с зубцом Q (давность неизвестна, до 2016г).

Объективный статус пациента, данные лабораторных методов — без особенностей. На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм ЭКС, нормосистолия, полная блокада правой ножки пучка Гиса, преходящая блокада левой ножки пучка Гиса, рубцовые изменения в области нижнебоковой стенки левого желудочка. При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены недостаточность митрального клапана II ст., трикуспидального клапана I ст., клапана легочной артерии I степени (табл. 1). Стресс-тест (ЭхоКГ с добутамином, 30 мкг/кг/мин) положительный: появление новых зон нарушения локальной сократимости в области нижне-боковой стенки левого желудочка. Данные коронароангиографии (КАГ): тип кровоснабжения сердца левый; ствол ЛКА без поражений; передняя нисходящая артерия — стеноз 35% (D), 57% (S) в дистальной трети проксимального сегмента, со среднего сегмента диаметр артерии составлял 2 мм; интермедиальная артерия — крупная, без поражений; ОА — протяженный стеноз 45% (D), 70% (S) в проксимальном сегменте, от проксимального сегмента под отрицательным углом отходит крупная ветвь, являющаяся артефактом коронарно-легочной фистулы со сбросом в правую средне- и нижнедолевые ветви легочной артерии; ПКА редуцирована (рис. 1).

Пациент получал лекарственные препараты из группы статинов, дезагрегантов, бета-адреноблокаторов, нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антиаритмических средств III класса.

С учетом полученных данных было принято решение о проведении плановой эндоваскулярной эмболизации свища. Из протокола операции: “Доступ через правую лучевую артерию по Сельдингеру. Собрана доставляющая система 5 Fr. Коронарный

Таблица 1

Динамика эхокардиографических показателей

ЭхоКГ	Левый желудочек							Левое предсердие, диаметр, мм	Правое предсердие, площадь, см ²	Правый желудочек, базальный диаметр, мм	Легочная артерия	
	ФВ по Симпсону, %	ИММЛЖ, г/м ²	МЖП в диастолу, мм	ЗСЛЖ в диастолу, мм	ИНЛС ЛЖ	КСР, мм	КДР, мм				Ствол/фиброзное кольцо, диаметр, мм	Систолическое давление, мм рт.ст.
До операции	46,1	137	10	9	1,81	35	57	48	32	43	29/24	60
Через 96 дней после операции	60	100	10	9	1,31	29	48	46	28	42	28/21	42

Сокращения: ФВ — фракция выброса, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИНЛС ЛЖ — индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер.



Рис. 1. КАГ пациента до оперативного вмешательства.



Рис. 2. Послеоперационная КАГ пациента N.

проводник (Wissper 0,014, Abbott) установлен в дистальное русло ОБ из-за отрицательного угла отхождения афферента КЛФ. В проксимальной части ОА, дистальнее устья свища позиционирован коронарный дилатационный баллон диаметром 3,5 мм, для поддержки катетеризации с “раскрытием” на 6 атм. (продолжительность временной окклюзии ОА — 3,2 мин). Затем выполнена суперселективная катетеризация свища до его дистальных отделов микрокатетером Vasco 10D (2,2-1,9 F). После контрольной суперселективной фистулографии поэтапно в свищ имплантированы 4 механически отделяемые платиновые микроспирали 2×4 см — 3 шт. и 3×8 см — 1 шт. (BaltExtrusion, Франция), до получения выраженной редукции кровотока по свищу. Продолжительность операции — 1 час 40 мин. Время флюороскопии — 28 мин 42 сек. Эффективная доза — 0,9 мЗв. Контрастное вещество йогексол в дозировке 300 мг/мл объемом 100 мл”.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 7 и 96 дней после оперативного вмешательства выполнены повторные КАГ, которые показали полную окклюзию коронарно-легочного свища (рис. 2, 3). Также в эти сроки повторно проведены: ЭКГ (без динамики) и ЭхоКГ-положительная динамика (табл. 1). Клинически достигнуто улучшение: пациент отметил повышение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты и силы ангинозных приступов, уменьшение выраженности одышки.

Вопросы диагностики и коррекции коронарно-легочных фистул остаются актуальными как в связи со сложностями диагностики, так и в связи с неопределенной тактикой радикального лечения. К сожалению,



Рис. 3. КАГ спустя 96 дней после операционного вмешательства.

в большинстве случаев КЛФ клинически себя не проявляют и остаются не диагностированными, дебютируя уже различными осложнениями, например, нарушениями ритма или инфарктом миокарда. Необходимо отметить, что достоверные диагностические данные могут быть получены только при проведении КАГ или магнитно-резонансной/мультиспиральной компьютерной томографии, которые остаются недоступными методами исследования для большинства кардиологических стационаров. Однако и при проведении трансто-

ракальной эхокардиографии могут быть получены косвенные признаки данной патологии, обусловленные сбросом крови в систему легочной артерии. Таким образом, можно выявить дилатацию легочной артерии, увеличение правых камер сердца, повышение давления в легочной артерии, что в сочетании с клинически выраженным синдромом обкрадывания может косвенно указывать на наличие коронарно-легочного свища. Тактика радикального лечения при КЛФ обусловлена прежде всего анатомией коронарного сосудистого русла и наличием коморбидной патологии. Несомненно, риск осложнений ассоциированных с оперативным вмешательством будет выше при операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. Так, при несложной анатомии коронарных артерий необходимо отдавать предпочтение наиболее атравматичным эндоваскулярным методикам.

У пациента N. коронарно-пульмональный свищ был верифицирован с помощью коронарографии

и скорректирован посредством создания внутрисосудистой окклюзии отделяемыми микроспиралями. Учитывая данные стресс-теста, КАГ (отсутствие гемодинамически значимых стенозов в сочетании с редуцированной ПКА и афферентом ОА), наличие длительного анамнеза ишемической болезни сердца, перенесенный инфаркт миокарда, данную КЛФ следует считать гемодинамически значимой. Особенностью анатомического строения КЛФ у данного пациента явилось отхождение афферента под отрицательным углом от ОА. Однако наличие достаточного диаметра дистальных отделов ОА позволило избрать эндоваскулярную тактику лечения. Было достигнуто улучшение клинических и функциональных показателей.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Valente AM, Lock JE, Gauvreau K, et al. Predictors of long-term adverse outcomes in patient with congenital coronary artery fistulae. *Circulation: cardiovascular interventions*. 2010;3(2):134-9. doi:10.1161/109.883884.
2. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/ANA 2008 Guidelines for the Management of adult with Congenital Heart Disease: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adult with congenital heart disease). *Circulation*. 2008;118(23):714-833. doi:10.1161/108.190811.
3. Said SA, Nijhuis RL, Akker JW, et al. Unilateral and multilateral congenital coronary-pulmonary fistulas in adults: clinical presentation, diagnostic modalities, and management with a brief review of the literature. *Clin. Cardiol*. 2014. Sep;37(9):536-45. doi:10.1002/22297.
4. Sugawara M, Oguma F, Hirahara H. Pediatric case of congenital coronary artery fistula; surgical result and late changes in coronary artery aneurysm. *Kyobu Geka*. 2014;67(7):544-8.
5. Safiullina AA, Tereshchenko SA, Merkulov EV, et al. Clinical case: dislocation of embolic microspiral in a patient with haemodynamically significant coronary fistula. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2017;3:92-6. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Терещенко А.С., Меркулов Е.В. и др. Клинический случай: дислокация эмболизирующей микроспираль у больной с гемодинамически значимой коронарной фистулой. *Кардиологический Вестник*. 2017;3:92-6.

Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана

Шарифулин Р. М., Богачев-Прокофьев А. В., Журавлева И. Ю., Тимченко Т. П., Железнев С. И., Караськов А. М.

Митральная недостаточность является самой распространенной клапанной патологией. Почти у половины пациентов стандартное протезирование митрального клапана с использованием искусственного кровообращения не может быть выполнено в связи с высоким риском развития осложнений, обусловленным тяжестью порока либо наличием сопутствующих заболеваний. В последние годы для данной категории пациентов предложена методика транскатетерного протезирования митрального клапана. К настоящему времени известно о ряде транскатетерных протезов для имплантации в нативный митральный клапан, находящихся на стадии доклинических либо клинических испытаний. В данной статье проанализированы результаты клинического применения протезов для транскатетерного протезирования митрального клапана.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):137–144

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-137-144>

Ключевые слова: митральный клапан, биологический протез, транскатетерное протезирование митрального клапана.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина, Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Шарифулин Р. М.* — к. м. н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0002-8832-2447, Богачев-Прокофьев А. В. — д. м. н., руководитель центра новых хирургических технологий, ORCID: 0000-0003-4625-4631, Журавлева И. Ю. — д. м. н., зав. лабораторией биопротезирования, ORCID: 0000-0001-7630-8085, Тимченко Т. П. — м. н. с. лаборатории биопротезирования, ORCID: 0000-0002-1812-2845, Железнев С. И. — д. м. н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0002-6523-2609, Караськов А. М. — д. м. н., профессор, акад. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-8900-8524.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ravit-sharifulin@rambler.ru

ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, TAVI — transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана), TMVI — transcatheter mitral valve implantation (транскатетерная имплантация митрального клапана).

Рукопись получена 12.10.2018

Рецензия получена 26.10.2018

Принята к публикации 02.11.2018

The results of transcatheter mitral valve replacement

Sharifulin R. M., Bogachev-Prokofiev A. V., Zhuravleva I. Yu., Timchenko T. P., Zheleznev S. I., Karaskov A. M.

Mitral insufficiency is one of the most common valvular pathology. In almost half of the patients, standard mitral valve replacement using extracorporeal circulation cannot be used due to the high risk of complications. In recent years, for this category of patients a method for transcatheter mitral valve replacement has been proposed. Now it is known about a few transcatheter prostheses for implantation into the native mitral valve that are at the stage of preclinical or clinical trials. This article analyzes the results of the clinical use of prostheses for transcatheter mitral valve replacement.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):137–144

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-137-144>

Key words: mitral valve, biological prosthesis, transcatheter mitral valve replacement.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (16-15-10315).

Meshalkin National Research Medical Center of RAS, Novosibirsk, Russia.

Sharifulin R. M. ORCID: 0000-0002-8832-2447, Bogachev-Prokofiev A. V. ORCID: 0000-0003-4625-4631, Zhuravleva I. Yu. ORCID: 0000-0001-7630-8085, Timchenko T. P. ORCID: 0000-0002-1812-2845, Zheleznev S. I. ORCID: 0000-0002-6523-2609, Karaskov A. M. ORCID: 0000-0001-8900-8524.

Received: 12.10.2018 **Revision Received:** 26.10.2018 **Accepted:** 02.11.2018

Митральная недостаточность является самой распространенной клапанной патологией и встречается примерно у 10% пациентов старше 75 лет [1, 2]. Золотым стандартом лечения митральной недостаточности является протезирование либо пластика клапана в условиях искусственного кровообращения. Однако, по данным литературы, в 50% случаев стандартная “открытая” операция не может быть выполнена в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений, обусловленным тяжестью порока, наличием тяжелых коморбидных состояний и др. Для лечения аналогичной категории пациентов, страдаю-

щих пороками аортального клапана, в 2002г была предложена методика транскатетерной имплантации аортального протеза (TAVI — transcatheter aortic valve implantation) [3]. В настоящее время данная методика рутинно применяется в клинической практике, в развитых странах на долю TAVI приходится более 50% всех вмешательств при пороках аортального клапана [4]. В связи с более сложной функциональной анатомией митрального клапана развитие транскатетерных технологий при митральных пороках значительно отстает. В 2003г для лечения пациентов крайне высокого риска была предложена методика транска-

тетерной пластики митрального клапана с помощью системы MitraClip (Abbott Vascular, Inc., Santa Clara, California), в основе которой лежит принцип пластики край-в-край, предложенной Alfieri O [5]. К настоящему времени выполнено более 35 тыс. таких операций [6]. В ряде исследований методика продемонстрировала высокую частоту технического успеха, а также улучшение функционального состояния пациентов в послеоперационном периоде. Данная технология нашла отражение в современных руководствах: в рекомендациях Европейского общества кардиологов имплантация MitraClip разрешена при лечении пациентов высокого и крайне высокого риска с первичной и вторичной митральной недостаточностью (класс рекомендации 2b, уровень доказательности C), Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов — только с первичной митральной недостаточностью (класс 2b, уровень доказательности B) [2, 7]. Однако, учитывая большое разнообразие механизмов развития митральной недостаточности, транскатетерная пластика с изолированным вмешательством на уровне створок не может считаться универсальной [8]. В 30-50% случаев после имплантации MitraClip сохраняется, либо отмечается возврат умеренной и выраженной митральной недостаточности [9]. Внедрение в клиническую практику технологии транскатетерного протезирования митрального клапана (TMVI — transcatheter mitral valve implantation) позволило бы выполнять коррекцию при всех вариантах поражения клапана с более предсказуемыми отдаленными результатами. В настоящее время достаточно широко применяются методики имплантации протезов, предназначенных для TAVI, при дисфункции биологических протезов митрального клапана (методика “клапан в протез”), митральной недостаточности после ранее выполненной аннулопластики (методика “клапан в кольцо”), а также при кальцинозе митрального клапана [10-12]. Первая имплантация транскатетерного протеза CardiAQ в позицию нативного митрального клапана была выполнена в 2012г [13]. К настоящему времени известно о 9 моделях транскатетерных устройств для митрального клапана, имплантированных человеку: Fortis, Tiara, Tendyne, CardiAQ, Navigate, HighLife, Intrepid, Caisson, MValve [6, 14-18]. Кроме того, ряд протезов проходит доклинические испытания [19-22]. В данной статье будут обсуждены особенности конструкций протезов для транскатетерного протезирования нативного митрального клапана и представлены первые результаты их клинического применения.

Доступы для TMVI

В настоящее время известно о 4 способах имплантации транскатетерных протезов в позицию митрального клапана: трансартериальный, трансвенозный

(транссептальный), трансатриальный и транспикальный [23-25]. Учитывая достаточно большие размеры систем доставки (рис. 1) существующих протезов для TMVI (10-11,9 мм), применение первых двух доступов в настоящее время ограничено. Наиболее часто используется транспикальный способ имплантации, обеспечивающий наиболее короткий, прямой путь к митральному клапану. По данным Regueiro A, et al. [6], которыми был проведен анализ 115 TMVI с применением 9 различных устройств, в 94% случаев осуществлялся транспикальный доступ. С другой стороны, торакотомия, а также повреждение миокарда при доступе через верхушку левого желудочка (ЛЖ), могут негативно сказываться на результатах лечения этой крайне тяжелой группы пациентов, особенно, при наличии исходно скомпрометированной функции ЛЖ [6]. По данным Varat V, et al. [26] при транспикальном TMVI наблюдалась довольно высокая частота кровотечений (в 18% случаев), которые у 6% пациентов стали непосредственной причиной летальных исходов. К настоящему дню в литературе описаны единичные случаи TMVI с использованием транссептального доступа для протезов CardiAQ и Caisson [6, 27]. Не вызывает сомнения, что чрескожные трансфеморальные доступы более предпочтительны и являются конечной целью разработок протезов для TMVI, достижение которой станет возможным при дальнейшем совершенствовании имеющихся конструкций, создании низкопрофильных протезов и гибких систем доставки.

Конструкция протезов

Каркас большинства из описанных биопротезов изготовлен из нитинола, что предполагает спонтанное их раскрытие при освобождении из систем доставки. Клапаны протезов имеют 3 створки, изготовленные из свиного или бычьего перикарда. Основные различия в конструкции протезов заключаются в способе фиксации в зоне имплантации. Надежная фиксация в позиции нативного митрального клапана является основной сложностью при разработке транскатетерных протезов. Если при TAVI распирающее усилие каркаса является достаточным фактором для надежной фиксации протеза в кальцинированном корне аорты, то при создании протезов для TMVI необходимо учитывать следующее: зона имплантации имеет сложную ассиметричную форму, меняющуюся во время сердечного цикла, отсутствие кальциноза, анатомически сложный клапанный аппарат и подклапанные структуры, близость аорты и выводного отдела левого желудочка (ЛЖ). В большинстве моделей фиксация со стороны предсердия обеспечивается манжетой, которая прилегает к предсердной поверхности кольца митрального клапана и предотвращает дислокацию протеза в ЛЖ. Для достижения закрепления транскатетерного протеза в позиции натив-

	CardiAQ Створки: бычий перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: круглая Доступ: трансапикальный и транссептальный Позиция: супрааннулярная Размеры протеза: 30 мм Размер устройства доставки: 33 Fr Репозиционирование: нет		Tendyne Створки: свиной перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: D-образная Доступ: трансапикальный Позиция: интрааннулярная Размеры протеза: 30-43 мм в СЛ измерении; 34-50 мм в МК измерении Размер устройства доставки: 36 Fr Репозиционирование: да
	Tiara Створки: бычий перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: D-образная Доступ: трансапикальный Позиция: интрааннулярная Размеры протеза: 35 и 40 мм Размер устройства доставки: 32 Fr Репозиционирование: нет		Interpid Створки: бычий перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: круглая Доступ: трансапикальный Позиция: интрааннулярная Размеры протеза: 27 мм с наружным диаметром стента 43, 46 и 55 мм Размер устройства доставки: 35 Fr Репозиционирование: нет
	NaviGate Створки: конский перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: круглая Доступ: трансапикальный, трансатриальный, трансфеморальный Позиция: интрааннулярная Размеры протеза: 36, 40, 44, 48, 52 мм Размер устройства доставки: 30 Fr Репозиционирование: нет		HighLife Створки: бычий перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: круглая Доступ: трансапикальный для протеза, трансфеморальный для кольца Позиция: в позиции субаннулярно имплантированного кольца Размеры протеза: 31 мм Размер устройства доставки: 18 Fr — для кольца, 39 Fr — для протеза Репозиционирование: нет
	Caisson Створки: свиной перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: D-образная Доступ: транссептальный Позиция: супрааннулярная Размеры протеза: 35-40 мм Размер устройства доставки: 31 Fr Репозиционирование: да		Fortis Створки: бычий перикард (ГА) Каркас: нитинол Форма: круглая Доступ: трансапикальный Позиция: интрааннулярная Размеры протеза: 29 мм Размер устройства доставки: 42 Fr Репозиционирование: нет
	MValve Система фиксации Каркас: нитинол Доступ: трансапикальный Размер устройства доставки: 32 Fr Репозиционирование: да		

Рис. 1. Внешний вид и краткая информация об устройствах для ТМВИ.

Сокращения: ГА — глутаровый альдегид, СЛ — септально-латеральное измерение, МК — межкомиссуральное измерение.

ного митрального клапана и предотвращения миграции в левое предсердие были предложены различные механизмы фиксации (рис. 2) [6]: 1. Применение разнонаправленных осевых сил (использование псевдохорды в конструкции протеза Tendyne, выведенной и фиксированной на эпикардиальной поверхности

верхушки ЛЖ, рис. 2А); 2. Использование ряда зубцов на внешней поверхности каркаса, погружающихся в ткани митрального клапана и выполняющих функцию “якорей” (клапан NaviGate, рис. 2Б); 3. Желудочковые крючки для захвата свободного края нативных створок митрального клапана (протез Tiara,

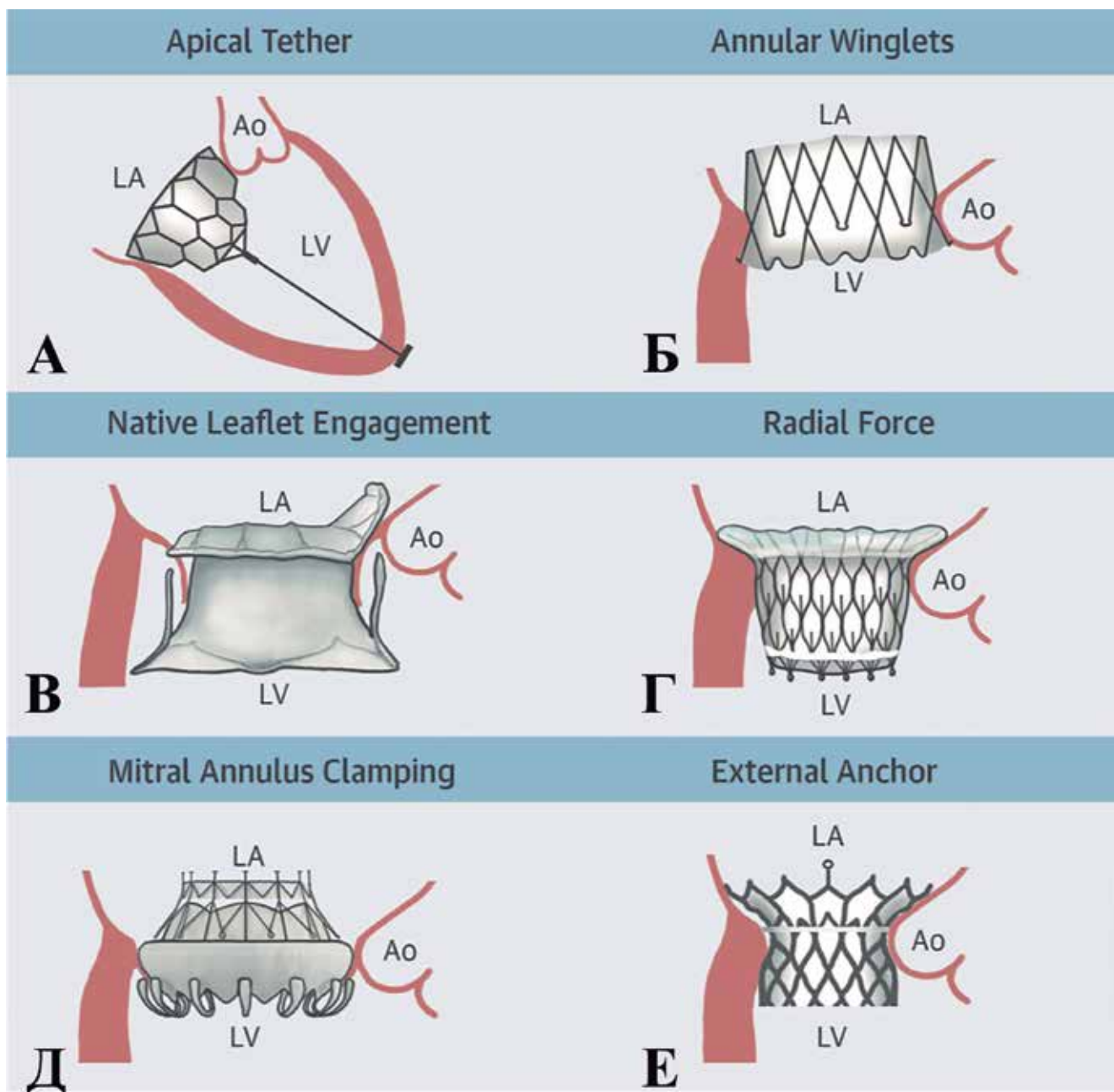


Рис. 2 (А, Б, В, Г, Д, Е). Механизмы фиксации протезов для TMVI (иллюстрация из статьи Regueiro A, et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2175-92 [6]. **А** — использование апикальных хорд; **Б** — использование “якорей” для фиксации за фиброзное кольцо митрального клапана; **В** — крепление за нативные створки; **Г** — использование радиальной силы каркаса; **Д** — “захват” фиброзного кольца митрального клапана; **Е** — использование дополнительных имплантов.

рис. 2В); 4. Использование радиальной распирающей силы каркаса (эффект “пробки шампанского”, протез Intrepid, рис. 2Г); 5. Предсердные и желудочковые фиксаторы, “захватывающие” фиброзное кольцо митрального клапана (протез CardiAQ, рис. 2Д); 6. Создание зоны фиксации путем имплантации колец или других устройств (протезы Caisson, HighLife, устройство MValve, рис. 2Е).

Далее будут рассмотрены особенности конструкций протезов, находящихся на этапе клинических испытаний, а также результаты их применения.

CardiAQ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)

CardiAQ — первый транскатетерный протез для нативного митрального клапана, имплантированный человеку [13]. Клапан протеза представлен тремя створками, изготовленными из бычьего перикарда. Конструкция нитинолового самораскрывающегося каркаса содержит две группы циркулярных, противоположно направленных фиксаторов, которые обеспечивают крепление протеза за фиброзное кольцо митрального клапана (рис. 1). Конструктивные особенности протеза позволяют сохранить нативный

подклапанный аппарат интактным. Протез имеет симметричную округлую форму и не требует ориентации относительно створок митрального клапана. Профиль CardiAQ низкий, имплантация осуществляется в супрааннулярную позицию (рис. 2Д), что уменьшает риск обструкции выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ). Протез может быть имплантирован трансапикальным или трансфеморальным доступами. С момента первой имплантации протеза в 2012г известно о 15 случаях применения протеза в клинической практике, в трех случаях имплантация осуществлена трансфеморальным доступом [27, 28]. По данным Regueiro A. [6], технический успех TMVI был достигнут в 92,3% случаев, без дислокации протеза и конверсии в “открытую” операцию. 30-дневная летальность составила 53,8%. В настоящее время проводится проспективное исследование RELIEF, в которое планируется включить 200 пациентов.

Tiara (NeoVasc Inc., Richmond, British Columbia, Canada)

В отличие от предыдущего протеза, имеет D-образную форму (рис. 1), повторяющую анатомическую форму фиброзного кольца нативного митрального кольца [29]. Предсердная часть протеза представлена замкнутой манжетой, желудочковая часть состоит из 3 крючков, захватывающих створки митрального клапана и фиксирующих протез в проекции фиброзных треугольников и задней части фиброзного кольца (рис. 2В). Имплантация осуществляется трансапикальным доступом. Протез позиционируется плоской частью в проекцию передней створки митрального клапана, что предотвращает обструкцию ВОЛЖ. Первая имплантация человеку проведена в 2014г, к настоящему времени известно о 34 операциях, выполненных в 10 центрах [8, 15, 29, 30]. Технический успех имплантации был достигнут в 91,1% случаев (31 пациент), в 3 случаях наблюдалась дислокация протеза, что потребовало конверсии в открытую операцию [8]. 30-дневная летальность составила 12,1%. В настоящее время безопасность протеза исследуется в проспективных исследованиях TIARA-I (центры в США) и TIARA-II (центры в Европе) [8].

Tendyne (Abbott Vascular, Roseville, MN, USA)

Протез Tendyne состоит из трехстворчатого клапана, изготовленного из свиного перикарда, монтированного на самораскрывающемся нитиновом стенте, хорды и апикальной фиксационной прокладкой (рис. 1). Каркас протеза является двойным. Наружный каркас имеет D-образную форму и служит для фиксации протеза; внутренний каркас — циркулярную форму и предназначен для крепления створчатого аппарата [14, 31, 32]. Для имплантации используется трансапикальный доступ. Наружный каркас содержит предсердную манжету, лежащую на фиброзное кольцо митрального клапана со стороны левого предсердия, предотвращающую миграцию протеза во время диастолы в ЛЖ. К каркасу протеза крепится

хорда, которая выводится на поверхность эпикарда в зоне пункции верхушки ЛЖ через прокладку (рис. 2А). С помощью специального устройства регулируют натяжение хорды между предсердной манжетой и апикальной прокладкой, что обеспечивает надежное закрепление протеза в позиции митрального клапана. Кроме фиксации прокладкой, прикрывая область пункции верхушки, выполняет гемостатическую функцию. Отличительная особенность данного протеза в возможности репозиционирования даже после полного раскрытия. С 2014г, когда данный протез был впервые использован в клинической практике, по настоящее время известно о 50 имплантациях [6]. Muller D, et al. проанализировали результаты 30 имплантаций Tendyne [33]. Технический успех был достигнут в 28 случаях (93,3%), отмечена одна госпитальная летальность, не связанная с имплантируемым устройством. 30-дневная свобода от летальности, нарушения мозгового кровообращения и дисфункции протеза составила 87%. В настоящее время проводится проспективное исследование, в которое планируется включить 110 пациентов.

Intrepid (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA)

Представляет из себя самораскрывающийся протез с тремя створками из ксеноперикарда. Конструкция протеза состоит из двух стентов (рис. 1) Наружный каркас предназначен для фиксации всей конструкции в позиции нативного митрального клапана и имеет три размера, в то время как внутренний — необходим для фиксации створок протеза и имеет размер 27 мм, независимо от размера наружного стента [17]. Такой дизайн позволяет сохранять форму клапана постоянной, предотвращая его деформацию во время сердечных сокращений. Протез имеет симметричную форму, поэтому нет необходимости в позиционировании по отношению к створкам митрального клапана. Наружный каркас протеза имеет больший диаметр, чем нативное фиброзное кольцо митрального клапана и обладает различной степенью радиальной жесткости вдоль его оси. Более гибкая предсердная часть при имплантации отклоняется внутрь, в то время как более жесткая желудочковая часть противостоит сжатию и сохраняет свою форму, таким образом, клапан в имплантированном состоянии имеет узкую шейку и более широкое тело (принимает форму “пробки шампанского”, рис. 2Г), что предотвращает дислокацию протеза под воздействием систолического давления в полости ЛЖ. Кроме того, 3 дополнительных кольца на наружном каркасе протеза за счет “силы трения” предотвращают миграцию протеза в левое предсердие. Оба, внутренний и наружный, каркасы имеют тканевые манжеты с целью уменьшения риска парапротезной регургитации. Первая имплантация протеза выполнена в 2014г. В недавно опубликованном исследовании Varat V, et al. [26], в которое было включено 50 пациентов высокого и крайне высокого риска (84% с функциональной

митральной недостаточностью), технический успех процедуры был достигнут в 96% случаев, операционная летальность составила 8%. Через 30 дней после операции летальность составила 14%, отмечено значительное улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов, отсутствовали пациенты с умеренной и выраженной митральной регургитацией, не выявлено случаев обструкции ВОЛЖ. В настоящее время начат набор пациентов в рандомизированное клиническое исследование Apollo, посвященное сравнению результатов стандартного протезирования/пластики митрального клапана и TMVI с использованием протеза Intrepid, в которое планируется включить 1380 пациентов с вторичной митральной недостаточностью.

Caisson (Caisson Interventional LLC, Maple Grove, Minnesota, USA)

Данный протез состоит из двух компонентов: фиксирующего устройства и клапана. Фиксирующие крючки представляют из себя самораскрывающийся каркас, имеющий D-образную форму (рис. 1). Первым этапом имплантируется фиксирующее устройство, которое с помощью предсердной площадки и желудочковых крючков крепится за фиброзное кольцо митрального клапана и служит площадкой для фиксации клапана (рис. 2Е). Оба компонента устройства имплантируются трансептальным доступом, являются полностью извлекаемыми и репозиционируемыми. С 2016г было имплантировано 5 протезов. В 4 случаях был достигнут успех (80%). 30-дневная летальность составила 25%. В настоящее время проводится проспективное исследование PRELUDE, в которое планируется включить 20 пациентов [6].

NaviGate (NaviGate Cardiac Structures Inc., Lake Forest, California, USA)

Данный протез состоит из самораскрывающегося нитинолового каркаса, имеющего форму усеченного конуса (рис. 1). Фиксация в позиции фиброзного кольца осуществляется за счет 12 радиально расположенных крючков за фиброзное кольцо митрального клапана (рис. 2Б). NaviGate имеет низкий профиль (высота каркаса 21 мм), что должно минимизировать риск обструкции ВОЛЖ [18]. Протез является нерепозиционируемым, однако в настоящее время авторами разрабатывается извлекаемая и репозиционируемая конструкция системы доставки. Имплантация протеза возможна трансептальным, трансатриальным, либо трансфеморальным доступами. Первая имплантация протеза произведена в 2015г. К настоящему моменту известно о пяти успешных имплантациях, 2 из которых в позицию митрального клапана, 3 — трикуспидального [18]. С 2017г проводится исследование по изучению безопасности протеза, в которое планируется включить 30 пациентов [6].

HighLife (HighLife Medical, Irvine, California, USA)

Данная система, как и предыдущая, состоит из двух компонентов, имплантируемых отдельно: кольца

и непосредственно протеза (рис. 1). Кольцо, изготовленное из полимерного материала, имплантируется субанулярно, затем самораскрывающийся протез имплантируется в кольцо. Таким образом, техника имплантации имеет сходство с методикой “протез в кольцо”. Первым этапом, через бедренную артерию ретроградно в полость левого желудочка вводится проводник, которым формируется петля вокруг створок митрального клапана. Затем по проводнику имплантируется полимерная трубка, на концах которой имеются нитиноловые крючки, таким образом, формируется замкнутое кольцо. Последним этапом, трансептально в позицию кольца имплантируется протез, на каркасе которого имеется специальная борозда, конгруэнтная кольцу, что обеспечивает надежную фиксацию (рис. 2Е). Таким образом, после имплантации створки нативного митрального клапана оказываются между кольцом и протезом.

К настоящему времени известно о 6 случаях клинического применения данного протеза [34, 35]. В 5 случаях имплантация была технически успешна (83,3%), случаев дислокации компонентов устройства не зафиксировано. 30-дневная летальность составила 33,3% (2 пациента) [6].

Fortis (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA)

Протез имеет самораскрывающийся нитиноловый каркас. Крепление конструкции осуществляется двумя симметрично расположенными фиксаторами, захватывающими створки митрального клапана и прижимающими их к каркасу протеза (рис. 1) [16, 36, 37]. Согласно данным производителя, к настоящему времени имплантировано 20 протезов [38], опубликованы результаты 13 имплантаций данного протеза [6, 39]. Технический успех наблюдался в 76,9% случаев (10 пациентов). Дислокация протеза отмечена в 2 случаях. Операционная летальность составила 30,8% (4 случая), 30-дневная летальность — 38,5%. В 2015г компания Edwards прекратила дальнейшие испытания Fortis, в связи с выявленным случаем тромбоза протеза [38].

Система MValve (MValve Technologies Ltd, Herzliya, Tel Aviv, Israel)

Данная система сама по себе не является протезом митрального клапана, а представляет из себя устройство фиксации, создающее площадку для имплантации других протезов в позицию нативного митрального клапана (рис. 1). По задумке авторов, данная система должна быть совместимой со множеством существующих коммерческих протезов. Система крепления спроектирована таким образом, чтобы сохранить нативные створки и подклапанный аппарат митрального клапана. Имплантация осуществляется трансептально. Система может быть извлечена и репозиционирована даже после полного раскрытия протеза. Первая имплантация устройства произведена в 2015г. С конца 2017г проводится проспективное исследование DOCK 1 по изучению безопасности

применения устройства MValve совместно с протезом Lotus (Boston Scientific, США), в которое планируется включить 30 пациентов [6]. В настоящее время производителем разрабатывается модифицированная система MValve с монтированным клапаном, позволяющая выполнять TMVI в один этап.

Результаты TMVI

Таким образом, в настоящее время в литературе описано около 185 случаев TMVI нативного митрального клапана с использованием 9 различных устройств. Regueiro A, et al. [6] проанализированы результаты первых 115 TMVI. Средний возраст пациентов составил 73,8 лет. Пациенты относились к группе высокого риска (в среднем 7,5 баллов по шкале STS). Частота технического успеха была довольно высокой и составила 88% (от 75% до 100%). Описан один случай обструкции ВОЛЖ при использовании протеза Tendyne, суммарная частота данного осложнения для всех протезов составила менее 1% [6]. Устройства для TMVI продемонстрировали хорошие гемодинамические показатели: средние транспротезные градиенты менее 3 мм рт.ст., значимая парапротезная регургитация наблюдалась редко (в менее 2% случаев). Следует отметить, что все протезы использовались у строго отобранной когорты пациентов, при отсутствии выраженного кальциноза митрального клапана.

30-дневная летальность в среднем составила 23% (0-53%), примерно в половине случаев она была обусловленной техническими неудачами, возникшими во время имплантации, которые привели к переходу к "открытой" операции с использованием искусственного кровообращения. Остальные летальные случаи были связаны с исходной тяжестью состояния пациентов, а также, по мнению авторов, с негативным влиянием торакотомии и повреждением верхушки ЛЖ у пациентов с компрометированной функцией ЛЖ [6].

В настоящее время результаты с периодом наблюдения более 30 суток опубликованы для протезов Intrepid, Tendyne и Fortis [26, 32, 39, 40]. При использовании всех трех протезов отмечено значимое улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов. Не зафиксировано случаев дегенерации, поломки каркаса, дислокации протезов, возникновения парапротезной регургитации либо обструкции ВОЛЖ. Однако средний срок наблюдения составлял 6-12 мес., что недостаточно для оценки устойчивости протезов к кальциевой дегенерации. Regueiro A, et al. сообщили о 2-летних результатах применения протеза Fortis у 13 пациентов [39]. Летальность через 2 года составила 54%. В исследовании Varat V. были проанализированы результаты 50 имплантаций Intrepid [26] со средним сроком наблюдения 173 дня. Выживаемость через 1 год составила 76,5%.

В настоящее время существует недостаточное информации о ремоделировании ЛЖ после TMVI.

В публикации Muller D, et al. отмечено, что в послеоперационном периоде при использовании протеза Tendyne происходит снижение сократительной функции ЛЖ и уменьшение его объема [33]. После имплантации Intrepid также наблюдается снижение фракции выброса ЛЖ, в то время как конечный диастолический объем ЛЖ остается неизменным [26].

Остается нерешенным вопрос об оптимальном режиме антикоагулянтной терапии после TMVI. Несмотря на относительно небольшой опыт применения протезов для транскатетерной имплантации, в литературе описаны случаи их тромбозов. По данной причине были приостановлены дальнейшие испытания протеза Fortis [38]. Regueiro A, et al. зафиксировали еще один случай тромбоза данного протеза через 13 суток после имплантации [39]. Muller D сообщил о раннем тромбозе створок Tendyne, который разрешился на фоне антикоагулянтной терапии [33]. Duncan A, et al. представили 2-летние результаты лечения 5 пациентов с использованием Tendyne [32]. У двух из них отмечены тромбоэмболические осложнения. Во всех описанных случаях тромбоэмболические осложнения возникали на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии. Большинство авторов склоняются к тому, что антикоагулянтная терапия должна назначаться, по крайней мере, на 3 мес. после TMVI [6].

Заключение

За последние годы отмечается большой прогресс в области транскатетерного протезирования митрального клапана, которое из разряда теоретических разработок перешло в клиническую практику. В настоящее время TMVI — самое перспективное и быстро развивающееся направление в кардиохирургии. В ближайшее время следует ожидать увеличения количества имплантаций, так целый ряд протезов проходят доклинические испытания. Анализ первых результатов продемонстрировал высокую частоту успеха методики. Тем не менее, 30-дневная летальность остается достаточно высокой. Кроме того, целый ряд вопросов требует разъяснения: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии после TMVI, долговечность протезов, целесообразность TMVI у пациентов с вторичной митральной недостаточностью. Накопление опыта имплантаций, совершенствование конструкций протезов, создание устройств доставки для трансфеморального доступа, в будущем позволят сделать методику безопасной и внедрить ее в широкую клиническую практику.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102:75-85. doi:10.1136/heartjnl-2014-307020.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
- Kim WK, Hamm CW. Transcatheter aortic valve implantation in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:81-7. doi:10.1007/s00392-018-1297-0.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:674-81. doi:10.1067/jmtc.2001.117277.
- Regueiro A, Granada JF, Dagenais F, et al. Transcatheter mitral valve replacement: insights from early clinical experience and future challenges. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2175-92. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.045.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.
- Sorajja P, Maisano F. Percutaneous treatment for native mitral regurgitation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2017;60(3):405-14. doi:10.1016/j.pcad.2017.1.003.
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-Year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844-54. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018.
- Zhuravleva IYu, Bogachev-Prokophiev AV, Demidov DP, et al. Transcatheter implantation of mitral valve prostheses: current status of the problem. *Kardiologiya*. 2017;58(8):53-7. (In Russ.) Журавлева И.Ю., Богачев-Прокофьев А.В., Демидов Д.П., и др. Транскатетерное протезирование митрального клапана: современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2017;58(8):53-7. doi:10.18087/cardio.2017.8.10018.
- Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, et al. Transcatheter valve-in-valve and valve-in-ring for treating aortic and mitral surgical prosthetic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):2019-37. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.015.
- Guerrero M, Dvir D, Himbert D, et al. Transcatheter mitral valve replacement in native mitral valve disease with severe mitral annular calcification: results from the first multicenter global registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1361-71. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.022.
- Sondergaard L, De Backer O, Franzen OW, et al. First-in-human case of transfemoral CardiAQ mitral valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002135. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002135.
- Moat NE, Duncan A, Quarto C. Transcatheter mitral valve implantation: Tendyne. *EuroIntervention*. 2016;12:75-7. doi:10.4244/EIJV12SYA20.
- Cheung A, Banai S. Transcatheter mitral valve implantation: Tiara. *EuroIntervention*. 2016;12:70-2. doi:10.4244/EIJV12SYA18.
- Bapat V, Lim ZY, Boix R, et al. The Edwards Fortis transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention*. 2015;11:73-5. doi:10.4244/EIJV11SWA21.
- Meredith I, Bapat V, Morris J, et al. Intrepid transcatheter mitral valve replacement system: technical and product description. *EuroIntervention*. 2016;12:78-80. doi:10.4244/EIJV12SYA21.
- Navia JL, Baeza C, Maluenda G, et al. Transcatheter mitral valve replacement with the NaviGate stent in a preclinical model. *EuroIntervention*. 2017;13:1401-9. doi:10.4244/EIJ-D-17-00210.
- Abdelghani M, Onuma Y, Zeng Y, et al. The Sino Medical AccuFit transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention*. 2015;11:84-5. doi:10.4244/EIJV11SWA26.
- Zhuravleva IY, Nushtaev DV, Timchenko TV, et al. The concept of a device for the redo transcatheter mitral valve implantation. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2017;9(3):7-14. (In Russ.) Журавлева И.Ю., Нуштаев Д.В., Тимченко Т.В., и др. Модель устройства для транскатетерной замены митрального биопротеза при его дисфункции. *Современные технологии в медицине*. 2017;9(3):7-14. doi:10.17691/stm2017.9.3.0.
- Bogachev-Prokophiev AV, Zhuravleva IYu, Sharifulin RM, et al. In vivo implantation of a new transcatheter prosthesis in mitral valve position. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2018;22(1):22-8. (In Russ.) Богачев-Прокофьев А.В., Журавлева И.Ю., Шарифулин Р.М., и др. Имплантация *in vitro* первого отечественного транскатетерного протеза в нативный митральный клапан. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(1):22-8. doi:10.21688-1681-3472-2018-1-22-28.
- Loger K, Pokorny S, Schaller T, et al. Novel stent design for transcatheter mitral valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(2):190-5. doi:10.1093/icvts/ivx289.
- Bergsland J, Mirtaheri P, Hiorth N, et al. Review of the endovascular approach to mitral valve disease. *Minimally Invasive Therapy*. 2015;24:282-8. doi:10.3109/13645706.2015.1065891.
- Coylewright M, Cabalka AK, Malouf JA, et al. Percutaneous mitral valve replacement using a transvenous, transseptal approach: transvenous mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):850-7. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.028.
- Sondergaard L, Brooks M, Ihlemann N, et al. Transcatheter mitral valve implantation via transapical approach: an early experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(6):873-7. doi:10.1093/ejcts/ezu546.
- Bapat V, Rajagopal V, Meduri C, et al. Early experience with new transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:12-21. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.061.
- Ussia GP, Cammalleri V, Mehta JL, et al. Transcatheter mitral valve replacement with a novel self-expandable prosthesis: single institutional experience procedural outcomes and follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(6):415-4. doi:10.2459/JCM.0000000000000513.
- Barbanti M, Tamburino C. Transcatheter mitral valve implantation: CardiAQ. *EuroIntervention*. 2016;12:73-4. doi:10.4244/EIJV12SYA19.
- Banai S, Jolicoeur EM, Schwartz M, et al. Tiara: a novel catheter-based mitral valve bioprosthesis: initial experiments and short-term pre-clinical results. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1430-1. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.047.
- Verheye S, Cheung A, Leon M, et al. The Tiara transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention*. 2015;11:71-2. doi:10.4244/EIJV11SWA20.
- Quarto C, Davies S, Duncan A, et al. Trans-catheter mitral valve implantation: 30-day outcome of first-in-man experience with an apically tethered device. *Innovations (Phila)*. 2016;11:174-8. doi:10.1097/IMI.0000000000000278.
- Duncan A, Daqa A, Yeh J, et al. Transcatheter mitral valve replacement: long-term outcomes of first-in-man experience with an apically tethered device — a case series from a single centre. *EuroIntervention*. 2017;13:1047-57. doi:10.4244/EIJ-D-17-00154.
- Muller DW, Farivar RS, Jansz P, et al. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:381-91. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.068.
- Barbanti M, Piazza N, Mangiafico S, et al. Transcatheter mitral valve implantation using the HighLife system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1662-70. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.046.
- Lange R, Piazza N. HighLife transcatheter mitral valve replacement. *EuroIntervention*. 2016;12:81-3. doi:10.4244/EIJV12SYA22.
- Abdul-Jawad Altisent O, Dumont E, Dagenais F, et al. J. Transcatheter mitral valve implantation with the FORTIS device: Insights into the evaluation of device success. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):994-5. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.036.
- Abdul-Jawad Altisent O, Dumont E, Dagenais F, et al. J. Initial experience of transcatheter mitral valve replacement with a novel transcatheter mitral valve: procedural and 6-month follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1011-9. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1322.
- Edwards Life Sciences, Corp. Edwards pauses enrollment in early stage mitral program. Edwards Lifesciences Corp. May 19, 2016. <http://www.edwards.com/fr/newsroom/Pages/ShowPR.aspx?PageGuid14%7B61d40c10-d690-45fa-b541-ab1f4806b975%7D> (March 1, 2017).
- Regueiro A, Ye J, Fam N, et al. 2-Year Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(16):1671-8. doi:10.1016/j.jcin.2017.05.032.
- Cheung A, Webb J, Verheye S, et al. Short-term results of transapical transcatheter mitral valve implantation for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1814-9. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1208.

Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца

Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю.

В последние годы биопротезы часто используются при протезировании сердечных клапанов. Они отличаются от механических заменителей оптимальными показателями гемодинамики и низкой тромбогенностью. Однако, несмотря на увеличение долговечности современных моделей биопротезов, совершенствование их дизайна и процедур имплантации, замена нативного клапана не всегда подразумевает окончательное лечение, а порок клапана часто заменяется "болезнью протеза". Основной причиной развития дисфункций биопротезов является структурная дегенерация биоткани, механизмы которой детально не изучены. В настоящем обзоре обобщены и проанализированы современные данные по механизмам, ответственным за структурное разрушение биопротезов, к которым относится пассивная дегенерация, воспаление, фиброз и остеогенез.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):145–152

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-145-152>

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункции, кальцификация, структурная дегенерация клапана.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Костюнин А. Е.* — к.б.н., м.н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-6099-0315, Овчаренко Е. А. — к.т.н., зав. лабораторией новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-7477-3979, Клышников К. Ю. — н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0003-3211-1250.

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

α-Гал — галактоза-альфа-1,3-галактоза, ГА — глутаральдегид, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, окЛПНП — окисленные ЛПНП, ММП — матриксные металлопротеиназы, НГНК — N-гликолилейраминаовая кислота, СДК — структурная дегенерация клапана, ЦКП — циркулирующие клетки-предшественницы.

Рукопись получена 08.10.2018

Рецензия получена 29.11.2018

Принята к публикации 06.11.2018

Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review

Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu.

Bioprosthetic valves are often used to replace diseased heart valves. They differ from mechanical valves by optimal hemodynamic parameters and low thrombogenicity. However, although the durability of modern bioprosthetic valves, their design, and implantation procedures are being improved, the replacement of the native valve does not necessarily lead to favorable outcome, because valvular defect is often replaced by "prosthetic valve disease". Structural valve degeneration is one of the main causes of bioprosthetic valve failure, but its mechanisms have not been studied in detail. This review summarizes and analyzes current data on mechanisms responsible for bioprosthetic valve structural degeneration. These mechanisms include passive degeneration, inflammation, fibrosis and osteogenesis.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):145–152

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-145-152>

Key words: bioprosthetic heart valves, dysfunctions, calcification, structural valve degeneration.

Conflicts of interest: nothing to declare.

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

Kostyunin A. E. ORCID: 0000-0001-6099-0315, Ovcharenko E. A. ORCID: 0000-0001-7477-3979, Klyshnikov K. Yu. ORCID: 0000-0003-3211-1250.

Received: 08.10.2018 **Revision Received:** 29.10.2018 **Accepted:** 06.11.2018

Операции по протезированию сердечных клапанов занимают одну из ведущих позиций в кардиохирургии, являясь основным способом коррекции клапанных пороков [1]. При протезировании клапанов применяются биологические и механические протезы, но пока не существует протезов, позволяющих выполнить равноценное замещение нативного клапана. За имплантацией биологических, и механических заменителей всегда следуют различные осложнения и новые патологии. В этом отношении первые имеют ряд преимуществ перед вторыми. Применение биопротезов обеспечивает оптимальные показатели внутрисердечной гемодинамики и позволяет отказаться от пожизненной антикоагулянтной терапии [1]. Однако их существенным недостатком является

ограниченный период функционирования, обуславливающий необходимость повторных хирургических вмешательств [2].

Основной причиной дисфункции биопротезов является структурная дегенерация клапана (СДК), связанная с повреждением и кальцификацией биоткани [3]. Несмотря на современные методики консервации и антикальциевой обработки биоматериала, решить эту проблему окончательно не удаётся [4]. Хотя проблема известна с момента создания первых биопротезов, механизмы их дегенерации детально не изучены. Ранее считалось, что за появлением СДК стоят исключительно пассивные физико-химические процессы, связанные с химическим преобразованием биоткани при воздействии консервантов и био-

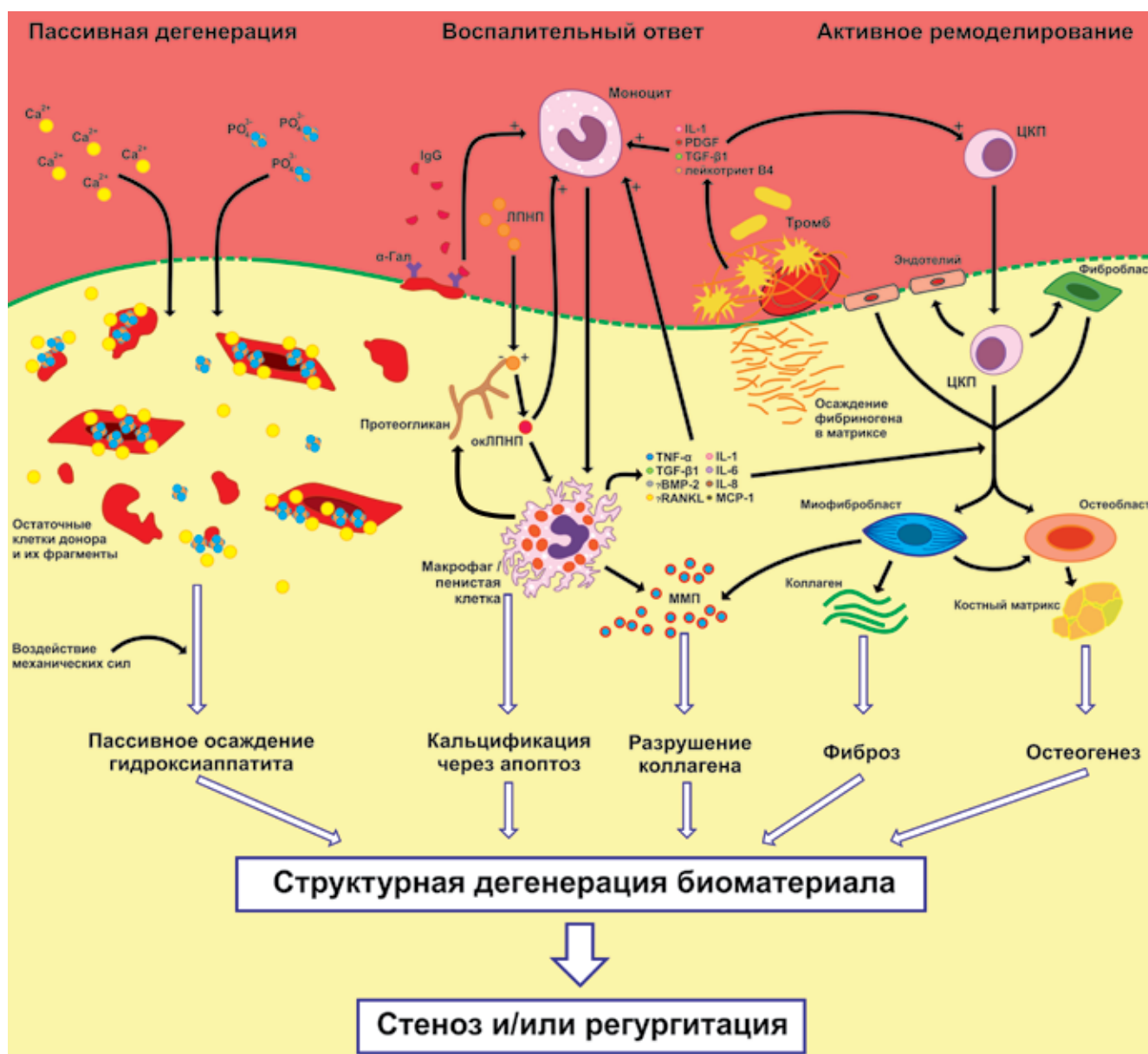


Рис. 1. Гипотетическая схема развития дисфункций биопротезов (обозначения в тексте).

химической среды организма реципиента, усиливаемые механическим напряжением, возникающим в створках во время функционирования биопротеза [5]. Сегодня выдвигаются предположения, что значимую роль в развитии СДК могут играть активные клеточно-опосредованные процессы, включающие воспалительный ответ и остеогенез [6, 7] (рис. 1). Вовлечение в процессы дегенерации активных механизмов отчасти объясняет неспособность современных способов обработки биоткани полностью предотвращать её структурное разрушение и кальцификацию. Таким образом, лучшее понимание стоящих за развитием СДК механизмов может открыть новые возможности для разработки способов химической модификации биоткани и тактики фармакотерапии

пациента с целью управления патологическим процессом кальцификации, увеличения долговечности биопротезов и минимизации риска возникновения протезных дисфункций.

Целью настоящего обзора является обобщение и критический анализ современных данных по наиболее изученным механизмам, включающим пассивную дегенерацию, воспаление, фиброз и остеогенез, которые лежат в основе процессов структурного разрушения и кальцификации биоткани протезов сердечных клапанов.

Определение и риск возникновения СДК

СДК представляет собой многофакторный процесс, связанный с постепенными необратимыми

изменениями в биопротезе, включающими нарастание паннуса, нарушение целостности створок, их фиброзное утолщение и/или кальцификацию [3]. В конечном итоге эти изменения приводят к дегенерации биоткани и/или дисфункции биопротеза, становясь причиной гемодинамической обструкции, связанной со стенозированием и/или транспротезной регургитацией, обусловленной разрывом створок [3]. Показано, что приблизительно в 40% случаев причиной нарушения гемодинамики при дисфункции биопротезов в аортальной позиции становится стеноз, а на регургитацию и смешанную дисфункцию приходится по 30% [8]. В свою очередь, преобладающей причиной отказа биопротезов в митральной позиции является регургитация (49%), реже стеноз (21%) или комбинированная патология (30%) [9]. Тенденция к развитию стеноза наблюдается у биопротезов, изготавливаемых из перикарда крупного рогатого скота, тогда как свиные протезы более склонны к разрывам створок [10]. Кроме того, стенозированию чаще подвергаются каркасные биопротезы малого размера (≤ 21 мм), в то время как дисфункции бескаркасных моделей обычно связаны с регургитацией [11].

Как правило, СДК редко появляется в течение первых 5 лет после имплантации, однако вероятность возникновения этой проблемы значительно увеличивается после 7-8 лет [7]. В целом СДК, требующая повторного хирургического вмешательства, обнаруживается в 10-30% случаев к 10-му и 20-50% к 15-му году функционирования [7, 10]. Некоторые марки биопротезов (например, Carpentier-Edwards Perimount (AV)) более долговечны: через 10 лет после имплантации клапана показатели СДК, требующей реоперации, составляют 2-10%, через 15 лет — около 10-25%, через 20 лет — порядка 40-45% [12, 13]. Впрочем, частота повторных операций не соответствует истинной распространённости СДК, поскольку при доплеровском эхокардиографическом исследовании признаки дегенерации биопротеза обнаруживаются приблизительно у 25-35% пациентов уже в течение первых 10 лет после имплантации [14].

Химическая модификация биоткани и развитие СДК

За редким исключением химическая стабилизация биоткани является обязательным и важнейшим этапом изготовления биопротезов, она направлена на удаление иммуногенных свойств, сохранение исходной структуры и придание устойчивости к ферментативному гидролизу [4]. Наиболее распространённым стабилизатором ткани является глутаральдегид (ГА), сегодня растворы на его основе применяются для консервации всех коммерческих биопротезов [15]. Исключением являются ксенобиопротезы производства ЗАО “НеоКор” (Кемерово, Россия) и ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева”

(Москва, Россия), при изготовлении которых биоткань обрабатывается диэпоксидными соединениями [16].

Фиксация биоткани имеет несколько негативных последствий, предопределяющих её структурное разрушение со временем. Во-первых, в ходе химической обработки погибают клетки донора, при этом мёртвые клетки и их фрагменты служат ядрами кальцификации [17]. Более того, ГА-модифицированная ткань цитотоксична и может провоцировать гибель клеток реципиента с отложением на протезе клеточных фрагментов [4]. Во-вторых, стабилизация биоткани изменяет её механические свойства: сшивание коллагена химическими агентами увеличивает жёсткость матрикса, благодаря чему в створках повышается механическое напряжение, возникающее при открытии и закрытии протеза; оно способствует повреждению и разволокнению коллагеновых волокон, что может приводить к разрывам ткани и осаждению кальция на повреждённых участках [14]. В-третьих, поскольку в модифицированной ткани нет живых клеток, отвечающих за ремоделирование и регенерацию матрикса, нет и компенсаторных реакций в ответ на механические и биохимические стимулы. Это обуславливает отсутствие тканевой регенерации и дефицит ингибиторов минерализации, что предрасполагает к накоплению усталостных повреждений коллагена и способствует более быстрому осаждению кальция [5]. Наконец, химическая модификация может усиливать кальцификацию посредством модулирования заряда обрабатываемого биоматериала, изменения конформации пептидных цепей в молекулах тропоколлагена или связывания ионов кальция свободными группами консерванта, не вступившими в сшивку с коллагеном [4].

Для снижения вероятности развития СДК при производстве современных протезов применяют дополнительную модификацию биоматериала, включающую как предварительную обработку, связанную с децеллюляризацией ткани, так и постобработку консервированных тканей агентами, ингибирующими образование и рост кристаллов гидроксиапатита [4]. Клинические исследования свидетельствуют о том, что антикальциевая обработка существенно снижает риск возникновения СДК, однако полностью его не исключает [18]. Отчасти это объясняется тем, что помимо пассивных дегенеративно-дистрофических процессов, связанных с химическими преобразованиями и усталостными повреждениями биоткани, важную роль в развитии СДК могут играть активные клеточно-опосредованные механизмы [14].

Воспалительная реакция и её роль в развитии СДК

Воспаление с участием липидной и лейкоцитарной инфильтрации является ключевым звеном патогенеза атеросклероза [19] и кальцинирующего аор-

тального стеноза [20]. Оно предшествует и обуславливает отложение гидроксипатита и минерализацию поражённых структур. Современные данные свидетельствуют о том, что развитие воспалительной реакции с вовлечением в патологический процесс липопротеинов и иммунных клеток характерно и для СДК [21, 22], хотя механизмы, лежащие в основе воспалительного ответа в нативных и модифицированных тканях, различаются. Так, в качестве пускового фактора, инициирующего воспаление в клапанах и сосудах, выступает повреждение эндотелия [19, 20]. В биопротезах основную роль в инициации развития воспалительной реакции могут играть возникающие во время имплантации повреждения тканей реципиента, при которых происходит выброс в кровь цитокинов и хемокинов, рекрутирующих лейкоциты. Другим триггером воспалительного процесса могут быть остаточные ксеноантигены. К их числу относятся галактоза-альфа-1,3-галактоза (α -Гал) и N-гликолил-нейраминаовая кислота (НГНК), не синтезирующиеся в организме человека, но встречающиеся у большинства животных, включая свиней, лошадей и крупный рогатый скот [23]. У человека к данным антигенам вырабатываются антитела. Сегодня известно, что иммуногенность ксеноткани не устраняется модификацией ГА, а α -Гал и НГНК присутствуют в биоматериале коммерческих биопротезов [24, 25]. Также показано, что у пациентов после имплантации ксенобиопротезов наблюдается увеличение концентрации циркулирующих антител класса IgG и IgM [26]. Антитела связываются с ксеноантигенами, а их Fc-фрагменты посредством Fc γ -рецепторов (CD16, CD32, CD64) распознаются макрофагами, атакующими имплантат.

Макрофаги выступают в качестве основных участников воспалительной реакции и являются преобладающим типом клеток в воспалительных инфильтратах [21, 22]. Помимо макрофагов в воспалении могут участвовать Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и гигантские многоядерные клетки [21]. Как правило, крупные клеточные инфильтраты и выраженный воспалительный ответ наблюдается в базальной части протеза, особенно, на контакте тканей донора и реципиента. Эта закономерность характерна как для людей [21], так и для животных моделей [27].

На участках, где имеет место активная клеточная инфильтрация, обычно наблюдается выраженная дегенерация соединительнотканной основы биоткани, проявляющаяся в расслоении, фрагментации и дезорганизации коллагеновых волокон. Ведущая роль в разрушении коллагена отводится активированным макрофагам, продуцирующим матриксные металлопротеиназы (ММП) и другие протеолитические ферменты [21, 22]. ММП принадлежат к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, они отвечают за разрушение компонентов внеклеточного матрикса

и участвуют практически во всех физиологических нормальных и патологических процессах ремоделирования нативных тканей. Хотя в точности не известно, как ММП взаимодействуют с химически сшитым коллагеном, присутствие этих ферментов в местах дегенерации биоматериала даёт основание предполагать их непосредственное участие в его разрушении.

Важно отметить, что ММП в ткани биопротезов выявляются только при наличии окисленных липопротеинов низкой плотности (окЛПНП), которые, предположительно, стимулируют макрофаги к их секреции [22]. Любопытно, что накопление и окисление ЛПНП наблюдается не во всех биопротезах, подверженных развитию СДК [21, 22], а механизмы, посредством которых происходит липидная инфильтрация биоткани, не совсем понятны. В нативных тканях осаждение ЛПНП в матриксе осуществляется путём их связывания с протеогликанами [19, 20], которые, однако, отсутствуют в стабилизированной ткани до имплантации [22]. Более того, современные методы модификации ГА, используемые при производстве коммерческих биопротезов, не стабилизируют протеогликанов в матриксе [4]. Тем не менее, в эксплантированных биопротезах, где обнаруживается отложение ЛПНП, присутствуют и протеогликановые [22]. Наиболее вероятным источником протеогликанов в створках биопротезов являются макрофаги. От активности последних, вероятно, также зависит окисление ЛПНП, поскольку они могут выделять радикалы кислорода и азота [28].

Предположительно, накопление и модификация ЛПНП в биоткани протеза вносит значительный вклад в процессы, ответственные за развитие СДК. Причём потенциальная роль ЛПНП в дегградации биоматериала не ограничивается стимуляцией синтеза ММП макрофагами. Известно, что окЛПНП провоцируют интенсивную воспалительную реакцию в нативных тканях посредством нескольких механизмов [20, 29]. Так, окЛПНП стимулируют через активацию сигнальных каскадов NF- κ B, ERK1/2 и p38 MAPK выброс иммунными и другими клетками сердечно-сосудистой системы провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β 1, MCP-1. Также окЛПНП усиливают синтез бигликана, способствующего их осаждению в тканях, и увеличивают экспрессию НАДФН-оксидазы, содействуя производству кислородных радикалов и повышению оксидативного стресса. Кроме того, окЛПНП играют первостепенную роль в формировании пенистых клеток и их апоптозе, а также являются хемоаттрактантами для моноцитов. Помимо прочего, липопротеины служат источниками фосфолипидов и ряда ферментов, таких как аутокотоксин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 и ангиотензинпревращающий фермент,

которые участвуют в процессах воспаления и минерализации нативных клапанов [20] и, вероятно, могут играть роль в дегенерации биопротезов.

Основываясь на современных данных, можно утверждать, что липидная инфильтрация является частью воспалительного ответа в некоторых случаях развития СДК [22]. Маловероятно, что отложение липопротеинов является триггером возникающего в тканях биопротеза воспаления, однако оКЛПНП, очевидно, ответственны за его усиление, способствуя активации и миграции лейкоцитов, формированию пенистых клеток и апоптозу. Эти выводы согласуются с результатами исследований, демонстрирующими связь между распространённостью СДК и нарушениями обмена липидов и связанных с ними ферментов. В частности, предсказывающими развитие СДК маркерами являются циркулирующие уровни липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 [30], соотношение уровней ЛПНП и липопротеинов высокой плотности [31], а также соотношение аполипопротеина В и А-I, отражающее баланс между проатерогенными и антиатерогенными липопротеинами [32].

Стоит отметить, что участие воспалительных реакций в процессах дегенерации биопротеза и их зависимость от иммунологической реактивности организма может отчасти объяснить, почему СДК чаще встречается у пациентов более молодого возраста, чья иммунная система более компетентна. Например, связанный с СДК риск повторного репротезирования спустя 15 лет после имплантации перикардиального протеза Carpentier-Edwards Perimount (AV) у пациентов в возрасте 60-80 лет составляет порядка 5-10%, тогда как для пациентов в возрасте 50-60 лет он увеличивается до 15-30% [12, 13]. Кроме того, если основной причиной эксплантации биопротеза у пациентов моложе 60 становится СДК, то у пациентов старше 70 лет на первое место выходит протезный эндокардит [33].

Фиброз створок биопротеза и его возможные механизмы

Фиброз является неотъемлемым компонентом кальцификации нативных клапанов. Например, фиброзное утолщение створок клапана аорты предшествует его минерализации и стенозированию [20]. Примечательно, что фиброзирование створок наблюдается и в биопротезах, однако лежащие в основе этого процесса механизмы отличаются от таковых, действующих в нативных тканях [34]. Показано, что в створках ГА-обработанных биопротезов отсутствуют миофибробласты, которые продуцируют коллаген и отвечают за накопление фиброзной ткани при склеротическом поражении нативных клапанов. При этом фиброз связан с депонированием фибриногена из плазмы крови [34]. В том же исследовании [34] авторы демонстрируют присутствие в тканях

биопротеза плазминогена, выделяемого макрофагами и, вероятно, являющегося одним из факторов воспалительной реакции.

Участие белков каскада свёртывающей системы крови в процессах дегенерации биопротезов свидетельствует о взаимосвязи тромбоза и СДК. Предположительно, субклинический тромбоз биопротеза может выступать в качестве триггера воспаления и кальцификации. Так, активированные тромбоциты выделяют различные факторы, включая IL-1, PDGF, TGF- β 1 и лейкотриен B4, которые служат хемоаттрактантами для моноцитов [28]. Поскольку в ткани биопротеза депонируется фибриноген, при переходе в фибрин он может провоцировать постоянное образование небольших тромбов на створках клапана [34]. Этот процесс, вероятно, способствует миграции иммунных клеток и развитию воспаления. Примечательно, что имеется ряд исследований, демонстрирующих образование тромбов на протяжении длительного времени после имплантации биопротеза [35, 36].

Важно отметить, что группой отечественных учёных была отмечена инфильтрация тканей биопротезов “Юнилайн” (ЗАО “НеоКор”, Кемерово) клетками соединительной ткани [6], что противоречит данным зарубежных авторов [34]. Различия в результатах исследований отчасти могут быть объяснены способом сшивки биоткани, поскольку ксеноперикард биопротезов “Юнилайн” стабилизируется не ГА, а диглицидиловым эфиром этиленгликоля [16]. Считается, что обработанная диэпоксидными соединениями ткань менее цитотоксична [4], также она отличается от ГА-модифицированной ткани механическими свойствами [37]. Эти факторы могут способствовать миграции и проникновению клеток реципиента в створки эпоксиобработанных биопротезов, что не наблюдается в зарубежных моделях. Впрочем, последние также частично заселяются клетками, например, на поверхности их створок отмечаются участки эндотелизации [34].

Согласно приведённым данным [6], в эксплантированных эпоксиобработанных биопротезах фибробласты и миофибробласты локализуются преимущественно в верхних слоях биоткани на участках, где наблюдается разрушение и разволокнение коллагена, вероятно, связанное с действием механических нагрузок или деятельностью макрофагов. Было предположено, что клетки соединительной ткани могут участвовать в процессах регенерации матрикса створок и их фиброзировании, продуцируя коллаген и замещая им повреждённые и химически сшитые волокна [38]. Тем не менее, этому нет убедительных доказательств, а сам факт наличия клеток фибробластного ряда в тканях биопротеза не доказывает их участия в регенерации и ремоделировании матрикса. Кроме того, в нативных клапанах фибробласты и миофибробласты помимо компонентов матрикса

продуцируют и матрикс-деградирующие ферменты [39]. Таким образом, мигрируя в створки биопротеза, клетки соединительной ткани могут усиливать протеолиз и ускорять разрушение ткани, нежели способствовать её восстановлению или фиброзу.

В качестве вероятного источника инфильтрирующих биопротезы эндотелиоцитов, фибробластов и миофибробластов в рассматриваемых работах указываются циркулирующие клетки-предшественницы (ЦКП) [6, 38]. Согласно недавно высказанной “Теории циркулирующих клеток”, ЦКП могут участвовать в процессах сердечно-сосудистой кальцификации, дифференцируясь в клетки остеобластического и фибробластного ряда [40]. Вклад ЦКП в популяции клеток нативных клапанов и сосудов подтверждается экспериментами на животных моделях [41, 42], однако в доступной литературе не удаётся найти источников, предоставляющих убедительные доказательства их участия в формировании клеточных популяций в биопротезах. Заселение тканей биопротеза ЦКП с последующей их дифференциацией в другие типы клеток гипотетически возможно, но не доказано и требует проверки. Другим вероятным источником инфильтрирующих биопротез клеток являются контактирующие с ним ткани реципиента, поскольку их повреждение во время имплантации может приводить к активации процессов пролиферации и миграции.

Стоит отметить, что иногда к СДК относят нарастание паннуса [3]. Последний представляет собой объёмное соединительнотканное образование, формирующееся вокруг протеза и являющееся следствием воспалительной реакции, вызванной присутствием инородного тела [43]. Паннус содержит множество клеток соединительной ткани и хронического воспаления. Развитие данной патологии наблюдается при имплантации и биологических, и механических протезов. Хотя нарастание паннуса может способствовать разрушению биоткани и развитию дисфункции биопротеза, его образование представляет собой отдельный сложный процесс, напрямую не связанный со структурной дегенерацией биоматериала, поэтому механизмы формирования паннуса в настоящей статье нами не рассматриваются.

Гипотеза оссификации створок биопротеза

Как известно, минерализация нативных клапанов происходит через два взаимосвязанных процесса — дистрофическую кальцификацию и гетеротопическую оссификацию [20]. Дистрофическая кальцификация является пассивным процессом отложения гидроксиапатита в соединительных тканях, связанным с их повреждением и неадаптивным remodelированием. Гетеротопическая оссификация — активный процесс, напоминающий репаративную регенерацию костной ткани и опосредуемый клетками остеобластического дифферона.

Считается, что минерализация биопротезов вызвана исключительно пассивной кальцификацией, когда кальций и фосфаты из плазмы крови осаждаются на остаточных клетках донора, повреждённых коллагеновых волокнах, апоптировавших иммунных клетках и кристаллах холестерина [5, 34]. Наряду с этими взглядами выдвигается предположение, что помимо дегенеративно-дистрофических процессов в тканях биопротеза могут протекать и остеогенные реакции [6, 7]. Согласно этой гипотезе, в створках биопротеза формируется популяция остеобластоподобных клеток, отвечающих за продукцию костного матрикса и контролирующих его минерализацию. В качестве источников остеогенных клеток приводятся уже упомянутые ЦКП, фибробласты и миофибробласты, а также эндотелиоциты, подвергшиеся эндотелиально-мезенхимной трансформации.

В настоящее время остеогенная гипотеза минерализации биопротезов не располагает убедительными доказательствами, более того, имеются данные, идущие с ней вразрез. В частности, изучение роли цитокиновой системы OPG/RANKL/RANK, играющей одну из ключевых ролей в кальцификации нативных клапанов [20], показывает, что она не вовлечена в процессы минерализации биопротезов [44]. С другой стороны, эти данные не опровергают гипотезу остеогенеза, поскольку участие системы OPG/RANKL/RANK не является обязательным условием для стимуляции остеобластической дифференцировки клеток, происходящей под действием нескольких механизмов [20]. Более того, другие компоненты, необходимые для активации остеогенеза, всё же присутствуют в тканях биопротеза. К ним относятся инфильтрирующие биопротез эндотелиоциты и клетки соединительной ткани, выступающие в роли источников остеобластов, оКЛПНП, которые могут стимулировать остеогенную трансформацию клеток, а также макрофаги и пенистые клетки, способные продуцировать остеиндуктивные цитокины.

Так или иначе, кажется маловероятным, чтобы остеогенез имел превалирующее значение или хотя бы вносил существенный вклад в кальцификацию биопротезов. Например, при кальцинирующем аортальном стенозе гетеротопическая оссификация отмечается только в 10-15% эксплантированных клапанов [20]. Вероятно, оссификация может иметь место в отдельных случаях, связанных с аномально высокой инфильтрацией определённых типов биопротезов клетками реципиента, однако таковые в доступной нам литературе не описаны.

Заключение

Основываясь на совокупности вышесказанного, следует заключить, что СДК не является простым дегенеративным процессом, напротив, патогенез СДК сложен и включает ряд клеточных и молекуляр-

ных факторов, аналогичных таковым, задействованным при атеросклерозе и кальцификации нативных клапанов. Анализ литературы показывает, что СДК является неизбежным следствием консервации биоткани, необходимой для устранения её иммуногенности, но исключающей возможность компенсаторно-приспособительных реакций. При отсутствии тканевой регенерации и ингибирования минерализации клетками происходит постепенное разрушение и кальцификация биоматериала под действием биомеханических и биохимических факторов.

Помимо этого, многие исследования демонстрируют участие воспаления в развитии СДК, однако, его влияние на частоту, скорость и степень дегенерации биоматериала во многом остаётся неизвестным. Сегодня о взаимосвязи воспаления и СДК приходится судить в основном по косвенным данным. Тем не менее, ассоциация между формированием воспалительных инфильтратов и повреждениями биоткани, а также уменьшение частоты возникновения СДК у пожилых пациентов, обусловленное меньшей

реактивностью их иммунной системы, свидетельствуют о том, что воспаление может вносить значительный вклад в ускорение дегенерации биопротезов. В свою очередь имеются очень ограниченные данные по клеточно-опосредованным процессам, связанным с фиброзированием и оссификацией модифицированной ткани. Достоверного подтверждения их роли в дегенерации биопротезов в рассмотренной литературе нами не найдено.

Таким образом, настоящий обзор представляет новое понимание процессов разрушения и кальцификации биоткани протезов, где в качестве главных игроков выступают обусловленная механической усталостью дегенерация биоматериала и воспаление, тогда как фиброз и оссификация или не имеют преобладающего значения, или вовсе не участвуют в дегенерации биопротезов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95. doi:10.1161/CIR.0000000000000503.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017;52(3):408-17. doi:10.1093/ejcts/ezx244.
- Rezvoza M.A., Kudryavtseva Yu.A. Modern approaches to protein chemical modification in biological tissue, consequences and application. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2017;44(1):1-16. (In Russ.) Резцова М.А., Кудрявцева Ю.А. Современные подходы к химической модификации белков в биологических тканях, последствия и применение. *Биоорганическая химия*. 2017;44(1):1-16. doi:10.7868/S0132342318010025.
- Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg.* 2005;79(3):1072-80. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.033.
- Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Milto IV, et al. Investigation of the structure of a functionally intact xenopericardial bioconduit after long-term implantation. *Arkhiv Patologii*. 2017;79(5):25-33. (In Russ.) Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В. и др. Исследование структуры функционально сохранного ксеноперикардального биопротеза после продолжительного периода имплантации. *Архив патологии*. 2017;79(5):25-33. doi:10.17116/patol201779525-33.
- Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
- Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*. 2014;312(2):162-70. doi:10.1001/jama.2014.7246.
- Ribeiro AH, Wender OC, de Almeida AS, et al. Comparison of clinical outcomes in patients undergoing mitral valve replacement with mechanical or biological substitutes: a 20 years cohort. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014;14:146. doi:10.1186/1471-2261-14-146.
- Arsalan M, Walther T. Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13(6):360-7. doi:10.1038/nrcardio.2016.43.
- Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, et al. Transcatheter valve-in-valve and valve-in-ring for treating aortic and mitral surgical prosthetic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(18):2019-37. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.015.
- Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo A, Candolfi P, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99(3):831-37. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.030.
- Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99(4):1239-47. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.10.070.
- Cote N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr. Opin. Cardiol.* 2017;32(2):123-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000372.
- Tam H, Zhang W, Infante D, et al. Fixation of bovine pericardium-based tissue biomaterial with irreversible chemistry improves biochemical and biomechanical properties. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2017;10(2):194-205. doi:10.1007/s12265-017-9733-5.
- Kudryavtseva YuA. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:6-16. (In Russ.) Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:6-16. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-6-16.
- Glushkova TV, Ovcharenko EA, Sevostyanova VV, et al. Calcification patterns of the components of the cardiovascular system and their substitutes: composition, structure and localization of calcific deposits. *Kardiologiya*. 2018;58(5):75-85. (In Russ.) Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Севостьянова В.В. и др. Особенности кальцификации клапанов сердца и их биологических протезов: состав, структура и локализация кальцификатов. *Кардиология*. 2018;58(5):75-85. doi:10.18087/cardio.2018.5.10110.
- Flameng W, Rega F, Vercauteren M, et al. Antimicrobial treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147(4):1219-24. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.03.025.
- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat. Med.* 2011;17(11):1410-22. doi:10.1038/nm.2538.
- Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2:16006. doi:10.1038/nrdp.2016.6.
- Nair V, Law KB, Li AY, et al. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc. Pathol.* 2012;21(3):158-68. doi:10.1016/j.carpath.2011.05.003.
- Shetty R, Pibarot P, Audet A, et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(6):471-80. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x.
- Barone A, Benktander J, Whiddon C, et al. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardia as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. *Xenotransplantation*. 2018;e12406. doi:10.1111/xen.12406. Epub ahead of print.
- Naso F, Gandaglia A, Bottio T, et al. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation*. 2013;20(4):252-61. doi:10.1111/xen.12044.
- Reuven EM, Leviatan Ben-Arye S, Marshanski T, et al. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation*. 2016;23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260.

26. Bloch O, Golde P, Dohmen PM, et al. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue Eng. Part A*. 2011;17(19-20):2399-405. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0046.
27. Hongo JL, Funder JA, Pedersen TB, et al. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011;6:72. doi:10.1186/1749-8090-6-72.
28. Sarbaeva NN, Ponomareva JV, Milyakova MN. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes & Cells*. 2016;11(1):9-17. (In Russ.) Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Мильякова М.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки*. 2016;11(1):9-17.
29. McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, et al. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy. *Prog. Lipid Res.* 2011;50(4):331-47. doi:10.1016/j.plipres.2011.04.002.
30. Mahmut A, Mahjoub H, Boulanger MC, et al. Lp-PLA2 is associated with structural valve degeneration of bioprostheses. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014;44(2):136-45. doi:10.1111/eci.12199.
31. Nsaibia MJ, Mahmut A, Mahjoub H, et al. Association between plasma lipoprotein levels and bioprosthetic valve structural degeneration. *Heart*. 2016;102(23):1915-21. doi:10.1136/heartjnl-2016-309541.
32. Mahjoub H, Mathieu P, Senechal M, et al. ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(7):752-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.033.
33. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, et al. Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;96(2):486-93. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.03.032.
34. Sakaue T, Nakaoka H, Shikata F, et al. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol. Open*. 2018;7(8). pii:bio034009. doi:10.1242/bio.034009.
35. De Marchena E, Mesa J, Pomenti S, et al. Thrombus formation following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(5):728-39. doi:10.1016/j.jcin.2015.03.005.
36. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(21):2015-24. doi:10.1056/NEJMc1600179.
37. Ovcharenko EA, Klyshnikov KYu, Glushkova TV, et al. Xenopericardial graft selection for valve apparatus of transcatheter heart valve bioprosthesis. *Biomedical Engineering*. 2016;49(5):253-7. doi:10.1007/s10527-016-9543-0.
38. Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Sidorova OD, et al. Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):662-8. (In Russ.) Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Сидорова О.Д. и др. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник РАМН*. 2015;70(6):662-8. doi:10.15690/vramn560.
39. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation*. 2008;118(18):1864-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805911.
40. Pal SN, Gollidge J. Osteo-progenitors in vascular calcification: a circulating cell theory. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011;18(7):551-9. doi:10.5551/jat.8656.
41. Visconti RP, Ebihara Y, LaRue AC, et al. An in vivo analysis of hematopoietic stem cell potential: hematopoietic origin of cardiac valve interstitial cells. *Circ. Res.* 2006;98(5):690-6. doi:10.1161/01.RES.0000207384.81818.d4.
42. Wang W, Li C, Pang L, et al. Mesenchymal stem cells recruited by active TGFβ contribute to osteogenicvascular calcification. *Stem Cells Dev.* 2014;23(12):1392-404. doi:10.1089/scd.2013.0528.
43. Salamon J, MunozMendoza J, Liebelt JJ, et al. Mechanical valve obstruction: review of diagnostic and treatment strategies. *World J. Cardiology*. 2015;7(12):875-81. doi:10.4330/wjc.v7.i12.875.
44. Steinmetz M, Skowasch D, Wernert N, et al. Differential profile of the OPG/RANKL/RANK-system in degenerative aortic native and bioprosthetic valves. *J. Heart Valve Dis.* 2008;17(2):187-93. PMID:18512489.

ESC CardioMed — новое электронное Руководство по сердечно-сосудистой медицине Европейского общества кардиологов (ЕОК)



Образование — миссия ЕОК

Обучение студентов, аспирантов и практикующих кардиологов, а также врачей смежных специальностей, всегда было одним из важнейших направлений миссии *Европейского общества кардиологов*. В дополнение к успешным конгрессам Общества и ассоциаций, входящих в его состав, растущая семья журналов *ЕОК* и *Руководство по сердечно-сосудистой медицине* являются важными составляющими стратегии обучения.

Руководство ЕОК по сердечно-сосудистой медицине

Первый номер *Руководства ЕОК по сердечно-сосудистой медицине* был опубликован в 2009г (издательство Blackwell), а редакторами стали John Camm, Thomas F. Lüscher и Patrick Serruys. Следуя за успехом первого издания, второе увидело свет в 2011г (издательство Oxford University Press). Изначально руководство было доступно в базовом электронном формате. Однако с выпуском второго издания принимая во внимание все более динамические реалии современного мира, редакция приняла решение о необходимости разработки электронной версии руководства с усовершенствованной системой поиска, большим количеством иллюстраций и видео.

CardioMed ЕОК

Таким образом, в 2016 году правление *ЕОК* запустило третье издание руководства, на этот раз в обновленном формате. Редакция, теперь включающая и Gerald Maurer (Рис. 2), решила увеличить объем и содержание руководства за счет включения ранее не охваченных тем в рамках растущей области сердечно-сосудистой медицины, таких как эмбриология, хирургические катетерные вмешательства, психологические факторы, этнические особенности, объяснение результатов исследований, персонифицированная медицина и многих других.



Рис. 2. Редакторы CardioMed (слева направо): Thomas F. Lüscher, John A. Camm, Gerald Maurer, Patrick W. Serruys

Таким образом, родилась идея создания полного, в первую очередь, электронного руководства с участием 4 главных редакторов, 63 координаторов разделов и более чем 1000 авторов глав. Как можно себе представить, подобный проект занял больше времени на создание, чем было рассчитано изначально. Однако редакторы рады сообщить о запуске *CardioMed*. Доступ к огромной электронной базе данных открыт в качестве членского бонуса для всех профессиональных членов (Professional Members) и действующих членов (Fellows) *Европейского общества кардиологов* (Рис. 3). Те специалисты или учреждения, которые хотят получить доступ к публикациям, могут оформить годовую подписку через издательство.

ESC CardioMed - the new electronic ESC Textbook of Cardiovascular Medicine by Oxford University Press



63 Sections (with section editors), and two Appendices

776 Chapters (with chapter writers)

Рис. 3. Структура CardioMed — новое электронное постоянно обновляющееся Руководство по сердечно-сосудистой медицине ЕОК, редактируемое Европейским обществом кардиологов и Oxford University Press.

Весной 2018 года около трети содержания *CardioMed* стало доступно онлайн. А в преддверии ежегодного конгресса *Европейского общества кардиологов* в Мюнхене в августе этого года был открыт онлайн доступ к большинству глав за небольшим исключением. База данных обеспечена современной

Таблица 1

Содержание CardioMed

Part 1: Introduction to the cardiovascular system		Section 34 Tumours of the heart	Gaetano Thiene
Section 1 Cardiovascular history and physical examination	Nicholas Boon	Section 35 Valvular heart disease	Helmut Baumgartner
Section 2 Developmental biology of the heart	Miguel Torres	Section 36 Infective endocarditis	Gilbert Habib
Section 3 Functional anatomy of the heart	Yen Ho	Section 37 Heart Failure	John McMurray
Section 4 Cardiovascular physiology	Guido Grassi	Section 38 Bradycardia	Giuseppe Boriani
Section 5 Cardiovascular pharmacology	Faiez Zannad	Section 39 Syncope	Michele Brignole
Section 6 Anticoagulation	Raffaele De Caterina	Section 40 Supraventricular tachycardias	Carina Blomström-Lundqvist
Section 7 Epidemiology and global burden	Sumeet Chugh	Section 41 Atrial fibrillation	A. John Camm
Part 2: Investigations		Section 42 Ventricular tachycardia	Brian Olshansky
Section 8 Electrocardiogram	Antonio Bayés de Luna	Section 43 Sudden Cardiac Death	Gerhard Hindricks
Section 9 Chest radiography	Christian Herold	Part 4: Vascular disease	
Section 10 Cardiac ultrasound	Frank Flachskampf	Section 44 Systemic hypertension	Bryan Williams
Section 11 Cardiovascular magnetic resonance	Dudley Pennell	Section 45 Pulmonary Hypertension	Marc Humbert
Section 12 Cardiovascular computed tomography	Stephan Achenbach	Section 46 Diseases of the aorta	Raimund Erbel
Section 13 Nuclear cardiology and positron emission tomography	Philipp Kaufmann	Section 47 Trauma to the cardiovascular system	Christoph Nienaber
Section 14 Invasive imaging — haemodynamics	Carlo Di Mario	Section 48 Non-cardiac surgery	Steen Kristensen
Section 15 Selection of imaging techniques	Jeroen Bax	Section 49 Peripheral arterial diseases	Victor Aboyans
Part 3: Heart diseases		Section 50 Venous thromboembolism	Stavros Konstantinides
Section 16 Genetics of CV diseases	Heribert Schunkert	Section 51 Venous disease	Sebastian Schellong
Section 17 Congenital heart disease (GUH)	John Deanfield	Part 5: Specific populations — gender and race	
Section 18 Prevention in cardiovascular disease and rehabilitation	Massimo Piepoli	Section 52 Cardiovascular disease in women	C. Noel Bairey Merz
Section 19 Diabetes mellitus metabolics syndrome	Lars Rydén	Section 53 Pregnancy and heart disease	Vera Regitz-Zagrosek
Section 20 Heart and the brain	Hans-Christoph Diener	Section 54 Ethnicity	Gregory Lip
Section 21 Cardiovascular problems in chronic kidney disease	Christoph Wanner	Part 6: Other aspects	
Section 22 Erectile dysfunction	Charalambos Vlachopoulos	Section 55 Sports and heart disease	Antonio Pelliccia
Section 23 Lung Disease	Martin Cowie	Section 56 Elderly	Franz H. Messerli and Tomasz Grodzicki
Section 24 Gastrointestinal disease	Gerhard Rogler	Section 57 Precision Medicine	Paulus Kirchhof
Section 25 Rheumatoid arthritis and the heart	Thomas Lüscher	Section 58 Decision-making and the Heart Team	Patrick Serruys
Section 26 Rheumatic heart disease	Ferande Peters	Section 59 Psychological factors and heart disease	Susanne Pedersen
Section 27 Cardio-oncology	John Groarke	Section 60 Interpretation of clinical trials	John Cleland
Section 28 HIV	Nombulelo Magula	Section 61 Environment	Thomas Muenzel
Section 29 Acute coronary syndromes	Stefan James	Section 62 Occupational and regulatory aspects	Demosthenes Katritsis
Section 30 Takotsubo syndrome	Christian Templin	Section 63 Economics and cost-effectiveness	Lorenzo Mantovani
Section 31 Chronic ischaemic heart disease	William Wijns	Part 7: Appendices	
Section 32 Myocardial disease	Perry Elliott	Appendix 1 Cardiovascular disease risk estimation	Ian Graham
Section 33 Pericardial disease	Yehuda Adler	Appendix 2 Patient reported outcome measures	Adam Timmis

системой поиска, позволяющей быструю идентификацию необходимого отрывка руководства. Каждая глава проиллюстрирована, большинство содержит цветные рисунки и информативные таблицы или видео с наиболее важными клиническими данными. В частности, в разделах по визуализации приведены

многочисленные видеофайлы с различными заболеваниями сердца.

В первую очередь, новой отличительной чертой электронного *Руководства EOK по сердечно-сосудистой медицине* стало название. Оно представлено как *ESC CardioMed*, что призвано отобразить современную

составляющую всеобъемлющей электронной базы данных. Более того, и что самое важное, руководство будет обновляться трижды в год после самых крупных кардиологических конференций, а именно ежегодного Конгресса Европейского общества кардиологов, Научных сессий Американской ассоциации сердца и ежегодного Конгресса Американского колледжа кардиологии. Обновления будут включать преимущественно новые исследования, оказывающие влияния на клиническую практику, или новые техники визуализации и интервенционной кардиологии, имеющие наибольшее значение в лечении пациентов, а также новые подходы в определении причин и механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Это позволит избежать недостатка большинства руководств, а именно устаревания данных.

Содержание

Содержание руководства включает 63 раздела, в которых отображены основные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Интеграция с рекомендациями ЕОК

Другим важным новым аспектом руководства *CardioMed* является его сообщение с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Многие эксперты и пользователи Европейских рекомендаций указывали на то, что документы иногда кажутся слишком длинными и сложными для чтения, а основные положения непросто выделить из текста. В связи с этим, редакторы *CardioMed* обсудили данный вопрос с Комитетом по рекомендациям ЕОК и его председателем Stephan Windecker и пришли к общему решению постепенно объединить два издания. С этой целью предусмотрено, что руководство *CardioMed* будет предоставлять фундаментальные данные, такие как механизмы заболеваний, эпидемиология и описания клинических исследований, а основным фокусом рекомендаций ЕОК станут гайдлайны. Примером

подобной синергии являются прямые ссылки между *CardioMed* и последними Европейскими рекомендациями по клапанным порокам сердца и по заболеванию периферических артерий, опубликованных в Европейском кардиологическом журнале. Такой подход сделает Европейские рекомендации более доступными для чтения и понимания, при этом сохранит полный объем информации за счет ссылок на *CardioMed*. Процесс перехода займет какое-то время, но он уже осуществляется, т.к. рекомендации ЕОК продолжают совершенствоваться.

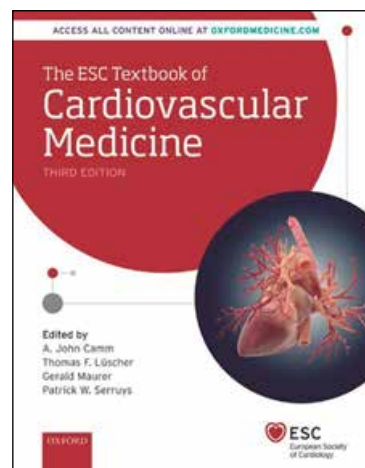


Рис. 4. Печатная версия Руководства ЕОК по сердечно-сосудистой медицине, Oxford University Press, 2019.

Печатная версия будет издана как *Руководство ЕОК по сердечно-сосудистой медицине (3 изд.) (The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 3e)* в начале 2019 года (Рис. 4).

Редакция и члены правления ЕОК, задействованные в проекте, надеются на то, что *CardioMed* будет регулярно использоваться кардиологами и другими специалистами во всем мире и станет постоянным помощником в их ежедневной практике.

БЫСТРОЕ ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛИ¹



СТАБИЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ²

- Самый длительный антигипертензивный эффект среди комбинаций других молекул сартанов с гидрохлортиазидом³
- Более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией телмисартаном¹
- Быстрое достижение целевого уровня АД по сравнению с монотерапией телмисартаном¹

ДЕЙСТВУЕТ
до 48 ч⁴



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс

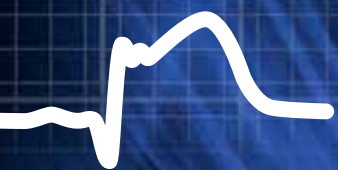
Регистрационный номер: ЛП-004359. Группировочное название: телмисартан + гидрохлортиазид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензин II рецепторов антагонист + диуретик). Код АТХ: C09DA07. Показания к применению: артериальная гипертензия (при отсутствии эффективности монотерапии телмисартаном или гидрохлортиазидом). Противопоказания: гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата и к другим производным сульфонамидов, беременность, период грудного вскармливания, холестаза и obstructive заболевания желчевыводящих путей, нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, одновременное применение с препаратами, содержащими алкохол, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией, редукторная гипокальциемия, гиперкальциемия, 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 II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, стеноз аортального и митрального клапанов, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая obstructive-ная 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 гидрохлортиазиды во время беременности-сти, особенно в ходе первого триместра, ограничен. Не следует применять гидрохлортиазид 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, ошело, диспепсия, 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. Согласно исследованию, под быстрым достижением цели подразумевалось достижение целевого уровня АД уже к 4й неделе терапии комбинацией телмисартан+ГТЗ по сравнению с монотерапией телмисартаном. Оптимальный уровень АД определялся как САД 130 мм рт.ст. и ДАД 85 мм рт.ст., согласно действующим рекомендациям на момент исследования [Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-2446, Lacourciere Y, et al. J Hum Hypertens. 2001 Nov; 15(11): 763-770.] 2. Под стабильным результатом подразумевается сохранение антигипертензивного эффекта в течение всего периода наблюдения, [Fogari R, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2008 Feb; 69(1): 1-15]. 3. За счет самого длительного периода полувыведения телмисартана среди сартанов, [Инструкция по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Телзап® Плюс ЛП-004359 27.11.2017; Лозап® Плюс ЛСР-000084, 16.05.2018; Копривель® ЛП-001027, 08.11.2016; Кардосал® Плюс ЛСР-007457/10, 04.10.2013; Атаканд® Плюс ЛСР-001340/08, 25.10.2017; Тевентен® Плюс ЛС-000319, 27.04.06. Ко-Дивон® ЛП-000689, 07.05.2015]. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс ЛП-004359, 27.11.2017.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

Представительство АО «Санofi-авентис групп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTLMIZ.17.10.1639c

SANOFI



Фортелизин®

*Опережая время,
сохраняем жизнь*



Регистрационный номер: ЛП 001941 от 18.12.2012г.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807, • www.fortelyzin.ru