

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

### В НОМЕРЕ:

Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка

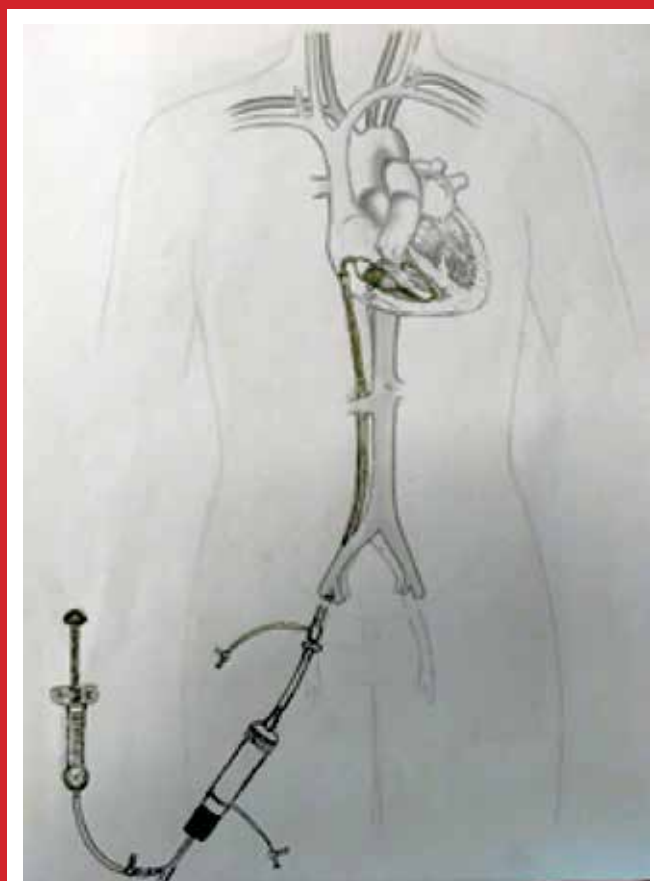
Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Транскатетерная имплантация биопротеза по методу "клапан-в-клапан" у пациентов с дисфункцией ранее установленного биопротеза трикуспидального клапана (первый опыт в России)

Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования

Опыт применения опросника Европейского общества кардиологов для выявления неконвенционных факторов риска у больных с ишемической болезнью сердца

Лечение никотиновой зависимости при сердечно-сосудистых заболеваниях с позиции доказательной медицины



**Рис. 4.** Транскатетерная имплантация трикуспидального клапана по методике "клапан-в-клапан" (схема). См. на стр. 34.

### В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая сердечная недостаточность



# КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Новые технологии —  
в практику здравоохранения



Российское  
кардиологическое  
общество

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)

5—6 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА | САМАРА



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](http://www.elibrary.ru)

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

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

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

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

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель

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

Отдел распространения Гусева А. Е.  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto: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](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 24 (2) 2019

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галаявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Каишалап В. В. (Кемерово)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР  
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревизишвили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чернова А. А. (Красноярск)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Либис Р. А. (Оренбург)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Периуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрин Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto: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](http://www.elibrary.ru)

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

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

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

**Open Access**

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

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

**Advertising department** Arina Barlova  
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005379  
e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

**Distribution department** Guseva Anna  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto: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, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

**№ 24 (2) 2019**

*founded in 1996*

## EDITOR-IN-CHIEF

### ASSOCIATE EDITORS

*Alekyan B. G.* (Moscow)

*Belenkov Yu. N.* (Moscow)

*Boytsov S. A.* (Moscow)

*Vasyuk Yu. A.* (Moscow)

*Vojevoda M. I.* (Novosibirsk)

*Galyavich A. S.* (Kazan)

*Karpov R. S.* (Tomsk)

*Karpov Yu. A.* (Moscow)

*Kashtalap V. V.* (Kemerovo)

*Kozjolova N. A.* (Perm)

*Konradi A. O.* (St-Petersburg)

*Lopatin Yu. M.* (Volgograd)

### EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

### SENIOR EDITOR

### EXECUTIVE SECRETARY

### MANAGING EDITORS

### ADVISORY BOARD

*Abdullaev A. A.* (Makhachkala)

*Arutyunov G. P.* (Moscow)

*Atkov O. Yu.* (Moscow)

*Gabinsky Ja. L.* (Ekaterinburg)

*Gafarov V. V.* (Novosibirsk)

*Govorin A. V.* (Chita)

*Dzgemeshkevich S. L.* (Moscow)

*Duplyakov D. V.* (Samara)

*Karaskov A. M.* (Novosibirsk)

*Kontsevaya A. V.* (Moscow)

*Lebedev D. S.* (St-Petersburg)

### INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamjan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbajev* (Kazakhstan)

*Vladimir Gabinskiy* (USA)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

### Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

*Shlyakhto E. V.* (St-Petersburg)

*Mareev V. Yu.* (Moscow)

*Nedoshivin A. O.* (St-Petersburg)

*Ovchinnikov D. A.* (St-Petersburg)

*Oganov R. G.* (Moscow)

*Revishvili A. Sh.* (Moscow)

*Skibitskii V. V.* (Krasnodar)

*Taratukhin E. O.* (Moscow)

*Chazova I. E.* (Moscow)

*Chernova A. A.* (Krasnoyarsk)

*Chumakova G. A.* (Barnaul)

*Shalnova S. A.* (Moscow)

*Yakushin S. S.* (Ryazan)

*Libis R. A.* (Orenburg)

*Morozova E. Yu.*

*Taratukhin E. O.*

*Rodionova Yu. V.*

*Ryzhova E. V.*

*Libis R. A.* (Orenburg)

*Nedogoda S. V.* (Volgograd)

*Nedbaikin A. M.* (Brjansk)

*Oleynikov V. E.* (Penza)

*Paleev F. N.* (Moscow)

*Pokrovskiy S. N.* (Moscow)

*Pershukov I. V.* (Voronezh)

*Protasov K. V.* (Irkutsk)

*Tyurina T. V.* (Leningradskaya oblast)

*Khludeeva E. A.* (Vladivostok)

*Shulman V. A.* (Krasnoyarsk)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

### Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

### НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

### CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

Душина А. Г., Лопина Е. А., Либис Р. А.  
Особенности хронической сердечной недостаточности  
в зависимости от фракции выброса левого желудочка

7 Dushina A. G., Lopina E. A., Libis R. A.  
Features of chronic heart failure depending  
on the left ventricular ejection fraction

Павленко Е. В., Благова О. В., Вариончик Н. В.,  
Недоступ А. В., Седов В. П., Поляк М. Е.,  
Заклязьминская Е. В.  
Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом  
левого желудочка: классификация клинических форм  
и проспективная оценка их прогрессирования

12 Pavlenko E. V., Blagova O. V., Varionchik N. V.,  
Nedostup A. V., Sedov V. P., Polyak M. E.,  
Zaklyazminskaya E. V.  
Register of adult patients with noncompact left ventricular  
myocardium: classification of clinical forms and  
a prospective assessment of progression

Вдовенко Д. В., Либис Р. А.  
Оценка функционального состояния левых  
отделов сердца у больных хронической сердечной  
недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

26 Vdovenko D. V., Libis R. A.  
Assessment of the functional state of left heart in patients  
with chronic heart failure with preserved ejection fraction

Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Ромакина В. В., Лепилин П. М.,  
Макеев М. И., Коллегаев А. С., Марголина А. А.,  
Сапельников О. В., Федотенков И. С., Саидова М. А.,  
Акчурин Р. С.  
Транскатетерная имплантация биопротеза по методу  
“клапан-в-клапан” у пациентов с дисфункцией ранее  
установленного биопротеза трикуспидального клапана  
(первый опыт в России)

31 Imaev T. E., Komlev A. E., Romakina V. V., Lepilin P. M.,  
Makeev M. I., Kolegaev A. S., Margolina A. A.,  
Sapelnikov O. V., Fedotenko I. S., Saidova M. A.,  
Akchurin R. S.  
Transcatheter “valve-in-valve” implantation of bioprosthesis  
in failed surgical tricuspid bioprosthesis (first experience  
in Russia)

Мясоедова Е. И., Шварц Ю. Г., Полунина О. С.,  
Воронина Л. П.  
Влияние сопутствующей хронической обструктивной  
болезни легких на состояние левожелудочково-  
артериального взаимодействия у больных ишемической  
кардиомиопатией

38 Myasoedova E. I., Schwarz Yu. G., Polunina O. S.,  
Voronina L. P.  
Influence of concomitant chronic obstructive pulmonary  
disease on left ventricular-arterial interaction in patients  
with ischemic cardiomyopathy

Корнеева Н. В., Сиротин Б. З., Бондарь Н. В., Рудман В. Я.  
Взаимосвязь параметров микроциркуляции бульбарной  
конъюнктивы и коронарной ангиографии  
при ишемической болезни сердца

44 Korneeva N. V., Syrotin B. Z., Bondar N. V., Rudman V. Ya.  
The relationship of microcirculation parameters  
of the bulbar conjunctiva and coronary angiography  
in patients with coronary artery disease

Бадыкова Е. А., Бадыков М. Р., Плечев В. В., Сагитов И. Ш.,  
Лакман И. А., Загидуллин Н. Ш.  
Анализ отдалённых сердечно-сосудистых событий  
у пациентов с дисфункцией синусового узла  
и имплантированным электрокардиостимулятором

53 Badykova E. A., Badykov M. R., Plechev V. V., Sagitov I. Sh.,  
Lakman I. A., Zagidullin N. Sh.  
Cardiovascular events follow-up analysis in patients  
with sinus node dysfunction and implanted pacemaker

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Шахбиева З. Ю., Абдуллаев А. А., Исламова У. А.,  
Абдулпатахов Д. Д., Абдуллаева А. А.  
Эффективность применения триметазидина  
и фабомотизола в профилактике прогрессирования  
стенокардии и улучшении качества жизни у пациентов  
в районе вооружённого конфликта

58 Shakhbiyeva Z. Yu., Abdullaev A. A., Islamova U. A.,  
Abdulpatakhov D. D., Abdullaeva A. A.  
The effectiveness of trimetazidine and fabomotizole  
in the prevention of angina progression and improvement  
of life quality in patients in area of armed conflict

---

Скирденко Ю. П., Николаев Н. А.

Вклад приверженности терапии антикоагулянтами  
в риск осложнений фибрилляции предсердий

64

Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A.

Contribution of anticoagulant therapy adherence  
to the risk of complications of atrial fibrillation

#### ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

#### GENETICS IN CARDIOLOGY

Драганова А. С., Полякова Е. А., Колодина Д. А.,  
Михеева К. Ю., Беляева О. Д., Зарайский М. И.,  
Беркович О. А., Шляхто Е. В.

Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови  
у пациентов с острым коронарным синдромом  
без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное  
коронарное вмешательство

70

Draganova A. S., Polyakova E. A., Kolodina D. A.,  
Mikheeva K. Yu., Belyaeva O. D., Zaraysky M. I.,  
Berkovich O. A., Shlyakhto E. V.

Expression of miRNA-27a in the serum of patients  
with non-ST elevation acute coronary syndrome  
who underwent percutaneous coronary intervention

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

#### SUPPORTING A PRACTITIONER

Залесская Ю. В., Кыдыралиева Р. Б.

Опыт применения опросника Европейского общества  
кардиологов для выявления неконвенционных факторов  
риска у больных с ишемической болезнью сердца  
в Кыргызской Республике

76

Zalesskaya Yu. V., Kydyralieva R. B.

Using of questionnaire of European Society of Cardiology  
to identify non-conventional risk factors in patients  
with coronary artery disease in the Kyrgyz Republic

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

#### CLINICAL CASE

Распутина Д. А., Рутковский Р. В., Мерцалов С. А.,  
Крупко Т. А., Гуляев М. Е., Салогуб Е. Д., Савелло А. В.,  
Яковлев А. Н., Зверев Д. А., Козленок А. В., Саввина И. А.

Нейрогенная стрессорная кардиомиопатия вызванная  
аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

81

Rasputina D. A., Rutkovsky R. V., Mertsalov S. A.,  
Krupko T. A., Gulyaev M. E., Salogub E. D., Savello A. V.,  
Yakovlev A. N., Zverev D. A., Kozlenok A. V., Savvina I. A.

Neurogenic stressor cardiomyopathy caused by aneurysmal  
subarachnoid hemorrhage

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

#### LITERATURE REVIEWS

Суховская О. А., Куликов Н. В.

Лечение никотиновой зависимости при сердечно-  
сосудистых заболеваниях, с позиции доказательной  
медицины

86

Sukhovskaya O. A., Kulikov N. V.

Smoke cessation in cardiovascular pathology from  
the perspective of evidence-based medicine

Кубекина М. В., Никифоров Н. Г., Карагодин В. П.,  
Собенин И. А., Орехов А. Н.

Анализ транскриптома макрофагов при атерогенезе

92

Kubekina M. V., Nikiforov N. G., Karagodin V. P.,  
Sobenin I. A., Orekhov A. N.

Analysis of macrophage transcriptome in atherogenesis

**Глубокоуважаемые читатели!**

Хроническая сердечная недостаточность, несмотря на очевидные успехи фундаментальной и клинической медицины, по-прежнему остается одной из основных проблем кардиологии. Сердечная декомпенсация является исходом самых разных органических заболеваний — артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, пороков сердца, кардиомиопатий, воспалительных, токсических и дегенеративных поражений сердца и т.д. Именно поэтому данный номер Российского кардиологического журнала представляет читателям материалы по самым разным аспектам кардиологии. Это и “классические” проблемы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности, и вопросы прогнозирования течения и исходов декомпенсации сердца. Особое внимания специалистов в последнее время привлекает проблема хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, что не могло не найти отражения в представляемых читателям публикациях.

Присутствуют в данном номере журнала разделы, ставшие уже традиционными — “Новости клинической медицины”, “Генетика в кардиологии” — новые данные, безусловно, будут интересны читателям журнала.

С уважением,  
Либис Роман Аронович  
д.м.н., профессор



На страницах журнала нашлось место и для обсуждения актуальных клинических вопросов смежной патологии, и для описания клинического случая, и для обзорных статей.

Надеюсь, знакомство с очередным номером журнала будет приятным и полезным и его постоянным читателям, и тем, кто впервые будет знакомиться с материалами этого авторитетного издания.

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Международная группа авторов сообщает о мета-анализе маркеров воспаления в связи с артериальной гипертензией. Jayedi, et al. (2019) включили в анализ данные 142 тыс. пациентов. Задачей было оценить уровни С-реактивного белка, интерлейкинов -6 и -1 $\beta$  во взаимосвязи с риском развития артериальной гипертензии в общей популяции. Найдено 20,7 тыс. случаев, включённых в анализ. Относительный риск в сравнении первого и третьего терцилей С-реактивного белка был 1,23. Связь сохранялась после поправки на индекс массы тела. Для интерлейкина -6 связь также сохранялась на уровне отношения рисков 1,51. Риск гипертензии рос линейно вместе с уровнем воспалительных маркеров.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Британские авторы провели анализ 691 тыс. госпитализаций по поводу инфаркта миокарда с целью найти половые различия в оказании помощи. Wilkinson, et al. (2019) взаимодействовали с 233 лечебными учреждениями в период с 2003 по 2013 гг. Число женщин было существенно меньше, чем мужчин: 34,5% и 65,5%. Женщины были почти на 10 лет старше (медиана 76,7 лет и 67,1 лет). Оценивалось 16 показателей качества. Женщины реже получали большинство из 16 показателей в сравнении с мужчинами, включая своевременную реперфузию STEMI, своевременную ангиографию при NSTEMI, двойную антитромбоцитарную терапию, препараты вторичной профилактики (статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ). Медиана 30-дневной летальности у женщин была выше. Авторы отмечают, что если бы помощь женщинам оказывалась абсолютно так же, как мужчинам, 8243 смертей можно было бы избежать.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Канадские авторы провели анализ исходов операций на грудной аорте в зависимости от пола. Chung, et al. (2019), включили 1653 пациента (30,1% женщины), которым в условиях гипотермии проводилось вмешательство, в период 2002-2017. В среднем, женщины были старше, у них чаще была гипертензия, почечная недостаточность, но реже была ИБС, а также была выше фракция выброса левого желудочка. Частота таких явлений, как диссекция аорты, восстановление полудуги, дуги и торакоабдоминальной аорты, была одинакова, но у мужчин выше было время сердечно-лёгочного сброса и пережатия, при этом одинаковое время искусственного кровообращения, одинаковая температура в надире. Тем не менее, летальность была достоверно выше у женщин (11% и 7,4%), как и частота инсульта (8,8%

и 5,5%). В многофакторном анализе женский пол был независимым предиктором летальности (отношение рисков 1,81), инсульта (ОР 1,90) и комбинированной хирургической конечной точки (ОР 1,40).

(По данным: *Circulation*, 2019)

Китайские авторы, Ню, et al. (2019), рассматривали исходы инфаркта миокарда относительно уровня образования. Проведён анализ данных 3369 пациентов в 53 лечебных учреждениях. Уровни образования, высокий, средний и низкий, имели по 1/3 пациентов. Риск нежелательных событий группы MACE был в 2,4 раза выше для низкого уровня образования в сравнении с высоким; риск смерти 3,09. Связь с летальностью исчезала после поправки на риск, однако сохранялась связь с однодневными MACE в группе с низким уровнем образования.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Приводятся данные многоцентрового исследования OBTAIN, посвящённого двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в связи с чрескожным коронарным вмешательством относительно хирургических операций. Было включено 847 пациентов. Нежелательные явления группы MACE случились у 32, кровотечения — у 22. Частота кровотечений при ДАТ была в 6,5 раз выше, чем при монотерапии. В целом, риск MACE при ДАТ был 1,83, а риск кровотечений 4,00 в сравнении с отсутствием антитромбоцитарной терапии или монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Авторы отмечают, что ДАТ не несёт протективной функции, но повышает риск кровотечения в ситуациях хирургических вмешательств у пациентов после чрескожного вмешательства.

(По данным: *Br J Anaesth*, 2019)

Mauler, et al. (2019) сообщают, что серотонин тромбоцитов может стать важной мишенью терапии реперфузионного синдрома миокарда. В моделях мышей с генетически и фармакологически исключённым серотонином, а также на культурах человеческих клеток, они изучали процессы активации лейкоцитов и тромбоцитов при остром коронарном синдроме. Серотонин стимулировал выделение миелопероксидазы и перекиси водорода нейтрофилами, а также экспрессию молекулы адгезии CD11b. Это вело к усилению воспаления в области инфаркта. У больных ОКС уровень серотонина коррелирует с уровнем CD11b и выделением миелопероксидазы. Авторы также замечают, что приём антидепрессантов из группы обратного захвата серотонина снижает риск сердечно-сосудистых событий у больных депрессией.

(По данным: *Circulation*, 2019)

## Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Душина А. Г., Лопина Е. А., Либис Р. А.

**Цель.** Оценить клинко-демографические данные, структурно-функциональные особенности миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса в сравнении с пациентами с ХСН с промежуточной (ХСН-прФВ) и сниженной фракцией выброса (ХСН-сФВ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 186 пациентов с ХСН I-IIБ стадий, I-III функционального класса. 103 пациента имели сохраненную фракцию выброса (ФВ) ( $\geq 50\%$ ), 43 — промежуточную (40–49%) и 40 — низкую ( $< 40\%$ ). Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, а также стандартное эхокардиографическое исследование в одномерном (М), двухмерном (В) и доплеровском (Д) режимах.

**Результаты.** По шкале оценки клинического состояния пациентов с ХСН для пациентов с ХСН-сФВ медиана составила 3,0 [3,0;4,0] балла, с ХСН-прФВ — 3,0 [3,0;4,0] балла, с ХСН-нФВ — 4,0 [3,0;4,0] балла ( $p > 0,05$ ). Среди пациентов с ХСН-сФВ чаще наблюдалось ремоделирование миокарда левого желудочка по типу концентрической гипертрофии (69,9%), с ХСН-прФВ и ХСН-нФВ — по типу эксцентрической гипертрофии (88,4 и 87,5%, соответственно). Нарушение диастолической функции по рестриктивному типу отмечено у 2,0% пациентов с ХСН-сФВ и у 21,7% — с ФВ менее 50%.

**Заключение.** В нашем исследовании тяжесть клинического течения ХСН не зависела от ФВ левого желудочка. Эпидемиология и этиология ХСН-сФВ имеет отличия от ХСН-прФВ и ХСН-нФВ: ХСН-сФВ чаще встречается среди женщин старше 60 лет с артериальной гипертензией и ожирением. Для пациентов с ХСН-сФВ характерно ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов диастолической дисфункции.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):7–11  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия.

Душина А. Г.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского, ORCID: 0000-0001-5776-0295, Лопина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского, ORCID: 0000-0001-7474-7922, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского, ORCID: 0000-0003-0130-990X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[al.dushina@yandex.ru](mailto:al.dushina@yandex.ru)

АГ — артериальная гипертензия, ЗС — задняя стенка ЛЖ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ОТС — относительная толщина стенки ЛЖ, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН-нФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСН-прФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ХСН-сФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Рукопись получена 10.01.2019  
 Рецензия получена 24.01.2019  
 Принята к публикации 31.01.2019



## Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction

Dushina A. G., Lopina E. A., Libis R. A.

**Aim.** To assess clinical and demographic data, structural and functional features of the myocardium in patients with chronic heart failure (CHF) with a preserved ejection fraction in comparison with patients with CHF with an intermediate (CHF-inEF) and a reduced ejection fraction (CHF-rEF).

**Material and methods.** The study included 186 patients with CHF I-IIБ stages, I-III functional classes. One hundred and three patients had a preserved ejection fraction (EF) ( $\geq 50\%$ ), 43 — intermediate (40–49%) and 40 — reduced ( $< 40\%$ ). All patients underwent a comprehensive clinical examination, as well as standard echocardiography.

**Results.** Among patients with CHF-rEF, remodeling of the left ventricular myocardium by the type of concentric hypertrophy was more often observed (69,9%), and among CHF-inEF and CHF-nEF patients — by the type of eccentric hypertrophy (88,4 and 87,5%, respectively). Restrictive diastolic dysfunction was observed in 2,0% of patients with CHF-rEF and in 21,7% of patients with EF less than 50%.

**Conclusion.** The severity of the clinical course of CHF does not depend on the left ventricular EF. Epidemiology and etiology of CHF-rEF has fundamental differences from CHF-inEF and CHF-nEF: CHF-rEF is more common among women over 60

years old with arterial hypertension and obesity. For patients with CHF-inEF, myocardial remodeling by the type of concentric hypertrophy and the prevalence of non-restrictive types of diastolic dysfunction are characteristic.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):7–11  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>

**Key words:** chronic heart failure; ejection fraction.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia.

Dushina A. G. ORCID: 0000-0001-5776-0295, Lopina E. A. ORCID: 0000-0001-7474-7922, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X.

Received: 10.01.2019 Revision Received: 24.01.2019 Accepted: 31.01.2019

По данным Российских эпидемиологических исследований, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции составляет 7%, в том числе клинически выраженной — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе 20-29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [1]. По прогнозу Headenreich PA, et al. (2011), в ближайшие 20 лет ожидается увеличение распространенности ХСН на 25% [2].

На сегодняшний день единые подходы к лечению и ведению всех пациентов с ХСН показали свою несостоятельность. Очевидно, что популяция пациентов с ХСН не однородна и для снижения смертности, инвалидизации и количества госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН требуется соблюдение дифференцированного принципа в организации медицинской помощи.

Разделение пациентов с ХСН на основе фракции выброса (ФВ) имеет важное значение в связи с различными причинами и патогенетическими основами заболевания, без понимания которых невозможна разработка эффективных диагностических алгоритмов и методов лечения. В 2016г Европейским кардиологическим обществом были выпущены рекомендации по диагностике и лечению острой и ХСН [3], где впервые помимо пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСН-сФВ) ( $\geq 50\%$ ) и низкой ( $< 40\%$ ) была выделена категория пациентов с промежуточной (ХСН-прФВ) или средней ФВ (40-49%). Такое разделение позволило обозначить имеющийся дисбаланс диагностических, терапевтических и интервенционных возможностей среди пациентов с ХСН. Если для пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСН-нФВ) проведено большое количество крупных клинических испытаний и имеется достаточный арсенал лечебных средств с доказанной эффективностью, то популяция пациентов с ХСН с сохраненной (ХСН-сФВ) и промежуточной ФВ (ХСН-прФВ) до сих пор остается малоизученной, а прогноз — неблагоприятным.

Цель работы — оценить клинико-демографические данные, структурно-функциональные особенности миокарда у пациентов с ХСН-сФВ в сравнении с пациентами с ХСН-прФВ и ХСН-нФВ.

### Материал и методы

В исследование были включены 186 пациентов с ХСН I-III стадии, I-III функционального класса (ФК). Среди данной выборки 103 пациента имели сохраненную фракцию выброса ( $\geq 50\%$ ), 43 — промежуточную (40-49%) и 40 — низкую ( $< 40\%$ ). Группы были сопоставимы по стадиям и функциональным классам ХСН. Средний возраст пациентов составил  $60,6 \pm 8,4$  лет. У 54 (29%) пациентов развитие ХСН было обусловлено артериальной гипертензией (АГ), у 132 (71%) — артериальной гипертензией в сочетании

с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обязательным условием для включения в исследование, помимо наличия ХСН, было подписанное информированное согласие.

В исследование не включались пациенты с ХСН на фоне нарушений ритма и проводимости, врожденных или приобретенных пороков сердца, воспалительных поражений сердца любого генеза (эндокардит, миокардит, перикардит), с декомпенсацией ХСН (ФК IV), перенесшие острый коронарный синдром в течение последних трех месяцев, с тяжелой легочной, почечной, печеночной патологией с выраженным нарушением функций.

После подписания информированного согласия всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало сбор демографических данных, данных анамнеза, физикальное исследование с проведением антропометрии, оценку тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния больных ХСН (R. Cody, 1993 в модификации В. Ю. Мареева, 2000), стандартное эхокардиографическое исследование в одномерном (М), двухмерном (В) и доплеровском (Д) режимах на аппарате SonoScape 8000 (Корея).

При проведении эхокардиографии оценивались следующие структурно-функциональные показатели миокарда: фракция выброса (ФВ, %) левого желудочка, размер правого желудочка (ПЖ, мм), продольный размер правого (ПП, мм) и левого предсердия (ЛП, мм), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ, конечно-систолический (КСР, мм) и конечно-диастолический (КДР, мм) размер ЛЖ, объемные показатели ЛЖ — конечно-диастолический (КДО, мл) и конечно-систолический (КСО, мл). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ,  $г/м^2$ ), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ, мм) рассчитывались по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку.

Диагноз основных нозологических форм, в том числе хронической сердечной недостаточности, устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., 2008). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)), для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, указывалось среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). В случае ненормального распределения количественного признака рассчитывалась медиана, верхний и нижний квартиль ( $M_c [LQ; UQ]$ ). Сравнение количественных признаков, имеющих нормальное распределение, проводилось с использованием

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от ФВ

| Показатель                   | ХСН-сФВ<br>(n=103)  | ХСН-прФВ<br>(n=43)  | ХСН-нФВ<br>(n=40)  |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Возраст (годы), M±SD         | 60,4±7,4            | 61,1±11,3           | 60,6±6,7           |
| Пол (мужчины/женщины), n (%) | 31 (30,1)/72 (69,9) | 32 (74,4)/11 (25,6) | 34 (85,0)/6 (15,0) |
| Этиология ХСН, n (%):        |                     |                     |                    |
| • АГ                         | 46 (44,7)           | 5 (11,6)            | 3 (7,5)            |
| • АГ + ИБС                   | 57 (55,3)           | 38 (88,4)           | 37 (92,5)          |
| ПИКС, n (%)                  | 15 (14,6)           | 27 (62,8)           | 27 (67,5)          |
| Сахарный диабет, n (%)       | 19 (18,4)           | 8 (18,6)            | 6 (15,0)           |
| Ожирение (по ИМТ), n (%):    |                     |                     |                    |
| • нет                        | 28 (27,2)           | 29 (67,4)           | 25 (62,5)          |
| • I степень                  | 38 (36,9)           | 8 (18,6)            | 9 (22,5)           |
| • II степень                 | 25 (24,3)           | 2 (4,7)             | 5 (12,5)           |
| • III степень                | 12 (11,6)           | 4 (9,3)             | 1 (2,5)            |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 2

## Структурно-функциональные особенности миокарда у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ

| Показатель              | ХСН-сФВ<br>(n=103) | ХСН-прФВ<br>(n=43) | ХСН-нФВ<br>(n=40) | p <sub>1-2</sub> | p <sub>1-3</sub> | p <sub>2-3</sub> |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| ФВ, %                   | 66,0±7,6           | 44,2±3,4           | 32,6±3,6          | <0,01            | <0,01            | <0,01            |
| ПЖ, мм                  | 31,7±2,8           | 30,7±4,6           | 32,8±4,7          | 0,26             | 0,53             | 0,18             |
| ПП, мм                  | 50,4±4,4           | 52,2±7,6           | 54,7±7,6          | 0,41             | <0,01            | 0,19             |
| ЛП, мм                  | 51,6±6,8           | 53,9±10,7          | 58,7±12,4         | 0,27             | 0,04             | 0,23             |
| КДР, мм                 | 51,8±4,7           | 62,1±7,9           | 66,9±8,2          | <0,01            | <0,01            | 0,02             |
| КСР, мм                 | 33,1±5,1           | 48,9±5,4           | 55,3±8,2          | <0,01            | <0,01            | <0,01            |
| МЖП, мм                 | 13,4±1,3           | 11,8±2,2           | 11,0±1,8          | <0,01            | <0,01            | 0,18             |
| ЗС, мм                  | 11,8±1,4           | 10,3±1,6           | 9,3±1,8           | <0,01            | <0,01            | 0,04             |
| ОТС                     | 0,49±0,06          | 0,36±0,07          | 0,31±0,05         | <0,01            | <0,01            | <0,01            |
| КДО, мл                 | 130,1±26,9         | 198,7±54,2         | 234,8±64,0        | <0,01            | <0,01            | 0,02             |
| КСО, мл                 | 46,3±16,9          | 114,0±29,4         | 153,7±49,9        | <0,01            | <0,01            | <0,01            |
| КДОИ, мл/м <sup>2</sup> | 67,4±11,8          | 100,3±22,1         | 120,8±34,2        | <0,01            | <0,01            | 0,02             |
| КСОИ, мл/м <sup>2</sup> | 23,7±7,6           | 58,0±11,9          | 79,2±26,4         | <0,01            | <0,01            | <0,01            |
| УО, мл                  | 84,4±15,0          | 84,7±41,9          | 81,1±18,8         | 0,1              | 0,4              | 0,09             |
| ММЛЖ, г                 | 273,7±59,8         | 313,2±96,3         | 313,0±73,8        | <0,01            | 0,02             | 0,89             |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 141,4±25,8         | 162,2±31,2         | 162,0±36,0        | <0,01            | <0,01            | 0,88             |

параметрических методов, в остальных случаях применялись непараметрические методы. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Общая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от ФВ приведена в таблице 1.

Согласно представленным данным среди пациентов с ХСН-сФВ преобладают женщины старше 60 лет с АГ и избыточной массой тела. ХСН с промежуточной и низкой ФВ встречается чаще у мужчин без ожирения в той же возрастной группе. АГ как единственный этиологический фактор ХСН среди пациентов с ФВ менее 50% отмечается редко, однако доля пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в данной популяции резко возрастает.

АГ (95,5%) и ИБС (69,7%), а также их сочетание (более 50%) являются ведущими причинами ХСН как в России, так и в странах Европы, США [4, 5], что прослеживается и в нашем исследовании.

Симптомы и признаки ХСН с одинаковой частотой встречались во всех группах. Наиболее частыми клиническими проявлениями ХСН были одышка при физической нагрузке, пастозность, отеки стоп и голеней, сердцебиение, реже — застойные хрипы в легких, гепатомегалия.

Оценка тяжести по шкале оценки клинического состояния пациентов с ХСН также не показала различий между группами: для пациентов с ХСН-сФВ медиана составила 3,0 [3,0;4,0] балла, с ХСН-прФВ — 3,0 [3,0;4,0] балла, с ХСН-нФВ — 4,0 [3,0;4,0] балла ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 3**  
**Распределение типов ремоделирования ЛЖ**  
**у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ**

| Тип ремоделирования                    | Группа | ХСН-сФВ<br>(n=103) | ХСН-прФВ<br>(n=43) | ХСН-нФВ<br>(n=40) |
|----------------------------------------|--------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Концентрическая гипертрофия, n (%)     |        | 72 (69,9)          | 2 (4,6)            | 1 (2,5)           |
| Эксцентрическая гипертрофия, n (%)     |        | 18 (17,5)          | 38 (88,4)          | 35 (87,5)         |
| Концентрическое ремоделирование, n (%) |        | 9 (8,7)            | 3 (7,0)            | 1 (2,5)           |
| Нормальная модель, n (%)               |        | 4 (3,9)            | 0                  | 3 (7,5)           |

Структурные и функциональные показатели миокарда имеют ряд особенностей у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ, что во многом определяет необходимость дифференцированного подхода к ведению данных пациентов (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, дилатация полостей сердца наиболее выражена у пациентов со сниженной ФВ, в то время как толщина стенок ЛЖ — у пациентов с ФВ  $\geq 50\%$ . Пациенты с ХСН-прФВ по размерам полостей сердца, за исключением меньшей дилатации ЛЖ, от пациентов с ХСН-нФВ значимо не отличались. По степени утолщения стенок ЛЖ они также имели сходные показатели с пациентами с ФВ менее 40%. Различия в показателях конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический размер (КСР) сохранялись между группами даже после индексирования по площади поверхности тела.

Масса миокарда и индекс массы миокарда нарастают при снижении ФВ менее 50%, однако при дальнейшем снижении систолической функции значимых различий между группами не получено.

Основываясь на результатах расчета индекса массы миокарда ЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ, оценивались геометрические модели ЛЖ (типы ремоделирования). Согласно классификации Ganau A, et al. (1992), выделяют 4 типа структурно-функциональной перестройки миокарда: концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и нормальная модель ЛЖ [6]. По данным литературы, пациенты с сердечной недостаточностью с одинаковой частотой могут иметь как концентрическую, так и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ [7]. Распределение пациентов в зависимости от типа ремоделирования в исследуемых группах представлено в таблице 3.

Среди пациентов с ХСН-сФВ наиболее часто встречалось ремоделирование по типу концентрической гипертрофии, в то время как подавляющее боль-

шинство пациентов с ХСН-прФВ и ХСН-нФВ имели эксцентрическую гипертрофию. Большая распространенность концентрической гипертрофии является характерной для пациентов с ХСН-сФВ [8, 9] и служит прямым доказательством диастолической дисфункции [10], которой отводится ведущая роль в развитии данного типа ХСН. Перегрузка объемом, дилатация полостей сердца больше сопряжена с эксцентрическим типом ремоделирования, которое наблюдалось у пациентов с ФВ менее 50%.

В ряде исследований доказано, что концентрическая гипертрофия ЛЖ является самым прогностически неблагоприятным типом структурно-функциональной перестройки миокарда, с которым связано наибольшее число сердечно-сосудистых осложнений [11]. Так, по данным литературы [12, 13], при наличии концентрической гипертрофии ЛЖ вероятность сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет составляет 30%, при эксцентрической гипертрофии — 25%, при концентрическом ремоделировании — 15%.

Нами также был проведен анализ эхокардиографических параметров, отражающих диастолическую функцию. Обращает на себя внимание факт наличия диастолической дисфункции не только у пациентов с ХСН-сФВ, но и у подавляющего числа пациентов с ФВ менее 50% [14]. И если при сохраненной ФВ преобладает нарушение диастолической функции по гипертрофическому типу — 68 (66%) пациентов, реже по псевдонормальному — 33 (32%), то по мере прогрессирования систолической дисфункции наблюдается ухудшение и диастолической функции с увеличением числа пациентов с рестриктивным типом (21,7%). Рестриктивный тип диастолической дисфункции у пациентов с ХСН имеет наихудший прогноз [15].

### Заключение

Таким образом, по нашим данным, тяжесть клинического течения ХСН не зависит от ФВ ЛЖ. Эпидемиология и этиология ХСН-сФВ имеет принципиальные отличия от ХСН-прФВ и ХСН-нФВ: ХСН-сФВ чаще встречается среди женщин старше 60 лет с артериальной гипертензией и ожирением. Для пациентов с ХСН-сФВ характерно ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов диастолической дисфункции.

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

## Литература/References

1. Tereshchenko SN, Zhirov IV. Chronic heart failure: new challenges and new perspectives. Therapeutic archive. 2017;9:4-9. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. Терапевтический архив. 2017;9:4-9. doi:10.17116/terarkh20178994-9.
2. Headenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(8):933-44. doi:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation — Data of AGECHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7(1):112-5. (In Russ.) Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (Часть II). Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):112-5.
6. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 1992;19(7):1550-58. doi:10.1016/0735-1097(92)90617-V.
7. Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, et al. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. The American Journal of Cardiology. 2008;102(4):459-62. doi:10.1016/j.amjcard.2008.03.081.
8. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(11):905-18. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.007.
9. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart. 2007;93(2):155-58. doi:10.1136/hrt.2005.074187.
10. Khamuev IP. Problems of the left ventricular diastolic dysfunction: definition, pathophysiology, diagnostics. Cardiology. 2011;51(11):71-82. (In Russ.) Хамыев Я.П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика. Кардиология. 2011;51(11):71-82.
11. Konradi AO. Treatment of hypertension in special groups of patients. Left ventricular hypertrophy. Arterial Hypertension. 2005;11(2):105-09. (In Russ.) Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005;11(2):105-09.
12. Veber VR, Rubanova MP, Zhmailova SV, et al. Left and right ventricular remodeling in arterial hypertension and possibilities of its medical correction. Russian medical journal. 2009;2:5-9. (In Russ.) Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. и др. Ремоделирование левого и правого желудочка сердца при артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции. Российский медицинский журнал. 2009;2:5-9.
13. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Safarova AF, et al. Echocardiographic Assessment of myocardial fibrosis in young men with arterial hypertension and different types of left ventricular remodeling. Cardiology. 2011;51(2):34-9. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф. и др. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и разными типами ремоделирования левого желудочка. Кардиология. 2011;51(2):34-9.
14. Ageev FT. Diastolic heart failure: 10 years of dating. Russian Heart Failure Journal. 2010;11(1):69-76. (In Russ.) Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. Сердечная недостаточность. 2010;11(1):69-76.
15. Zharov EI, Zic SV. Significance of spectral Doppler echocardiography in diagnosis and assessment of severity of congestive heart failure. Cardiology. 1996;36(1):47-50. (In Russ.) Жаров Е.И., Зиц С.В. Значение спектральной доплер-эхокардиографии в диагностике и оценке тяжести синдрома застойной сердечной недостаточности. Кардиология. 1996;36(1):47-50.

## Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования

Павленко Е. В.<sup>1</sup>, Благова О. В.<sup>1</sup>, Вариончик Н. В.<sup>1</sup>, Недоступ А. В.<sup>1</sup>, Седов В. П.<sup>1</sup>, Поляк М. Е.<sup>2</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить спектр клинических форм некомпактного миокарда (НКМ) у взрослых, особенности их проявления, течения и прогрессирования в процессе проспективного наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включены 116 взрослых пациентов с НКМ левого желудочка (ЛЖ), 67 мужчин, средний возраст  $46,3 \pm 15,1$  года) и 42 больных с повышенной трабекулярностью (ПТ) ЛЖ (24 мужчины, средний возраст  $43,5 \pm 15,2$  лет). Средний конечный диастолический размер ЛЖ составил  $6,0 \pm 0,8$  и  $5,9 \pm 1,1$  см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ  $38,6 \pm 14,0\%$  и  $44,6 \pm 18,3\%$ , соответственно. Диагноз НКМ поставлен при помощи эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии (n=77) и магнитно-резонансной томографии (n=51), диагноз ПТ — по данным эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии (n=11), мультиспиральной компьютерной томографии (n=24). ДНК-диагностика проводилась по методу NGS с последующим секвенированием по Сенгеру. Обследование включало определение антикардиальных антител, генома кардиотропных вирусов методом ПЦР, коронарографию (n=29/2), сцинтиграфию (n=27/4). Морфологическое исследование миокарда выполнено 22/6 больным с НКМ/ПТ (14/6 эндомикардиальных, 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования экплантированного сердца, 6 аутопсий). Средний срок наблюдения при НКМ составил 15 [5;40] мес., при ПТ — 6 [2;19] мес.

**Результаты.** Патогенные мутации обнаружены у 12 (10,3%) больных в генах тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*), миозин-связывающего белка С (*MyBPC3*), лизосом-ассоциированного мембранного протеина 2 (*LAMP2*), десмина (*DES*), десмоплакина (*DSP*), титина (*TTN*), варианты с неустановленным клиническим значением (*VUCS*) — еще у 5 (4,3%); при ПТ у 1 больного выявлен *VUCS*. О наличии семейной кардиомиопатии можно думать у 24 пациентов (22%). Сочетание НКМ с врожденными пороками сердца диагностировано у 11 (9,5%) больных. Выделены 6 клинических вариантов (форм, сценариев диагностики) НКМ: бессимптомный (2% всех больных регистра), аритмический (15%), ишемический (7%), НКМ у больных с дилатационной кардиомиопатией (42%), НКМ у больных с острым/подострым миокардитом (12%) и в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями (22%) — гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, рестриктивной кардиомиопатией, первичной миодистрофией, саркоидозом сердца, болезнью Данона. Миокардит диагностирован у 51,7% больных с разными формами НКМ и у 59,5% больных с ПТ. Час тотальных основных клинических проявлений НКМ (хроническая сердечная недостаточность, различные нарушения ритма сердца, тромбоэмболические осложнения) и исходов варьировали в группах больных с разными вариантами течения НКМ. У больных с ПТ ЛЖ (не достигающей критериев НКМ) отмечены сходные клинические варианты при менее выраженной степени дисфункции миокарда, более редких жизнеугрожающих аритмиях и эмболиях. Диагностированные исходно клинические формы отличались стабильностью во времени. При анализе динамики ФВ и конечного диастолического размера ЛЖ отмечено достоверное улучшение только в группе больных с острым/подострым миокардитом (ФВ возросла с  $27,3\%$  до  $39,2\%$ ,  $p < 0,05$ ), большинству из которых проводилась базисная терапия миокардита. В остальных группах отмечено недостоверное улучшение. Показатель «летальность+трансплантация» составил 18% (21 больной).

**Заключение.** НКМ может быть выявлен у пациента любого возраста как с диагностированным ранее заболеванием сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардит и пр.), так и в отсутствие всяких симптомов. Предложена расширенная и дополненная клиническая классификация НКМ. Для выделенных клинических форм характерна стабильность во времени с тенденцией к улучшению на фоне комплексной медикаментозной терапии.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):12–25  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-12-25

**Ключевые слова:** некомпактный миокард, клинические формы, идиопатические аритмии, ДКМП, миокардит, эндомикардиальная биопсия, гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность специалистам по лучевой диагностике, к.м.н. Н. В. Гагариной, к.м.н. С. А. Александровой, к.м.н. Е. А. Мершиной, проф. В. Е. Синицину, заведующей кафедрой патологической анатомии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проф. Е. А. Коган.

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; <sup>2</sup> ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Павленко Е. В.\* — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4510-7763, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Вариончик Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8868-0623, Недоступ А. В. — д.м.н., н.с. НИО кардиологии, ORCID: 0000-0001-9587-6707, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Поляк М. Е. — н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-4923-1945, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): evd88@mail.ru

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НКМ — некомпактный миокард, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПТ — повышенная трабекулярность, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, РЧА — радиочастотная абляция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, CCCU — синдром слабости синусового узла, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, DES — десмин, DSP — десмоплакин, LAMP2 — лизосомассоциированный мембранный протеин 2, MyBPC3 — миозин-связывающий белок С, MYH7 — тяжёлая цепь бета-миозина, TTN — титин, VUCS (variant unknown clinical significance) — вариант с неустановленным клиническим значением.

Рукопись получена 14.01.2019

Рецензия получена 01.02.2019

Принята к публикации 08.02.2019



## Register of adult patients with noncompact left ventricular myocardium: classification of clinical forms and a prospective assessment of progression

Pavlenko E. V.<sup>1</sup>, Blagova O. V.<sup>1</sup>, Varionchik N. V.<sup>1</sup>, Nedostup A. V.<sup>1</sup>, Sedov V. P.<sup>1</sup>, Polyak M. E.<sup>2</sup>, Zaklyazminskaya E. V.<sup>2</sup>

**Aim.** To study clinical forms of noncompact myocardium (NCM) in adults, the features of their manifestation, course and progression.

**Material and methods.** The study included 116 adult patients with NCM of the left ventricle (LV) (67 men, mean age 46,3±15,1 years) and 42 patients with increased LV trabecularity (24 men, mean age 43,5±15,2 years). The mean LV end-diastolic diameter was 6,0±0,8 and 5,9±1,1 cm, LV ejection fraction was 38,6±14,0% and 44,6±18,3%, respectively. NCM was diagnosed using echocardiography, multispiral computed tomography (n=77) and magnetic resonance imaging (n=51), increased LV trabecularity was diagnosed according to echocardiography, multispiral computed tomography (n=11), multispiral computed tomography (n=24). DNA diagnostics was carried out according to the NGS method, followed by Sanger sequencing. The examination included the determination of anticardiac antibodies, the genome of cardiotropic viruses by PCR, coronary angiography (n=29/2), scintigraphy (n=27/4). A morphological study of the myocardium was performed on 22/6 patients with NCM/increased LV trabecularity (14/6 endomyocardial biopsy, 1 intraoperative biopsy, 3 explanted heart studies, 6 autopsies).

**Results.** Pathogenic mutations were found in 12 (10,3%) patients (*MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN* genes), variants of uncertain clinical significance (VUCS) — in other 5 (4,3%) patients; we detected VUCS in 1 patient with increased LV trabecularity. Familial cardiomyopathy may be diagnosed in 24 patients (22%). The combination of NCM with congenital heart defects was diagnosed in 11 (9,5%) patients. We identified six clinical variants of NCM: asymptomatic (2%), arrhythmic (15%), ischemic (7%), NCM in patients with dilated cardiomyopathy (42%), NCM in patients with acute/subacute myocarditis (12%) and in combination with other primary cardiomyopathies (22%) — hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, restrictive cardiomyopathy, primary myodystrophy, cardiac sarcoidosis, Danon disease. Myocarditis was diagnosed in 51,7% of patients with various forms of NCM and in 59,5% of patients with increased LV trabecularity. The frequency of the main clinical manifestations of NCM (chronic heart failure, various cardiac arrhythmias, thromboembolic complications) and outcomes varied in groups of patients with different variants of the NCM course. In patients with increased LV trabecularity, similar clinical variants were noted with a less severe myocardial dysfunction, rare arrhythmias and embolism. A significant improvement

in dynamics of EF and LV end-diastolic diameter was noted only in the group of patients with acute/subacute, most of which received basic myocarditis therapy. In other groups, there was an unreliable improvement.

**Conclusion.** NCM can be detected in a patient of any age with a previously diagnosed heart disease (coronary heart disease, arterial hypertension, congenital heart defects, cardiomyopathy, myocarditis, etc.), and in the absence of any symptoms. Stable clinical forms are characterized by stability over time with a tendency to improvement against the background of complex medical therapy.

**Russian Journal of Cardiology.** 2019;24(2):12–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-12-25>

**Key words:** noncompact myocardium, clinical forms, idiopathic arrhythmias, DCM, myocarditis, endomyocardial biopsy, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Acknowledgements.** The authors are grateful to the radiodiagnosis specialists, Ph.D. N. V. Gagarina, Ph.D. S. A. Aleksandrova, Ph.D. E. A. Merzhina, prof. V. E. Sinitin, Head of the Department of Pathological Anatomy of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University prof. E. A. Kogan.

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>B. V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia.

Pavlenko E. V. ORCID: 0000-0002-4510-7763, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Varionchik N. V. ORCID: 0000-0002-8868-0623, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Polyak M. E. ORCID: 0000-0003-4923-1945, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546.

**Received:** 14.01.2019 **Revision Received:** 01.02.2019 **Accepted:** 08.02.2019

В настоящее время некомпактный миокард (НКМ) чаще всего расценивается как первичная, генетически гетерогенная кардиомиопатия, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов. В европейской классификации 2008г. НКМ отнесен к разряду неклассифицируемых кардиомиопатий [1]. Визуальные критерии НКМ достаточно четко определены и с годами лишь уточняются [2], однако они могут встречаться у пациентов с другими, хорошо известными фенотипами — дилатационным, гипертрофическим, рестриктивным, что ставит вопрос о самостоятельности НКМ. Его выявляют как у бессимптомных пациентов без других структурных изменений, так и у больных с тяжелой систолической дисфункцией и выраженной дилатацией камер [3], что позволяет говорить о НКМ как определенном варианте нормы либо о его вторичной природе.

Все перечисленное делает отношение к диагнозу НКМ весьма осторожным и является поводом рассматривать его лишь как синдром. К примеру, в европейский регистр кардиомиопатий пациенты с НКМ включались только в том случае, если одновременно у них имелся фенотип какой-либо из “классифицируемых” кардиомиопатий [4]. Вместе с тем, для НКМ характерны все признаки, отличающие самостоятельные нозологические формы: он имеет определенную (генетическую) этиологию, патогенез (описывают процесс нарушения “компактизации” миокарда в эмбриогенезе, [5]), весьма типичные клинические проявления, связанные с нарушением кровоснабжения некомпактного слоя и самим его наличием (сердечная недостаточность, преимущественно желудочковые аритмии, тромбоэмболии), свойственные только ему осложнения и исходы. Далеко не для каждой нозологической формы известно так много по всем перечисленным составляющим.

Однако в ряду весьма существенных пробелов в описании НКМ как нозологии остается отсут-

ствие его единой клинической классификации. НКМ, как и многие другие первичные болезни миокарда, отличается исключительным клиническим разнообразием и способностью имитировать практически любое заболевание сердца. К примеру, нами установлена высокая частота развития инфаркта (некроза) миокарда у больных с НКМ [6], обусловленного сочетанием целого ряда механизмов; в качестве типичного для НКМ феномена описано и проанализировано присоединение миокардита, которое еще больше усложняет диагностику и лечение НКМ и существенно утяжеляет течение болезни [7].

Попытки классифицировать клинические проявления НКМ предпринимались разными группами исследователей независимо друг от друга и приводили к сходным результатам. В 2010г Towbin JA выделил различные клинические варианты (подтипы) НКМ как новой формы сердечной недостаточности [8]; дополненный вариант той же классификации разработан в 2015г [9]. Не зная о первых работах Towbin JA, в 2012г мы опубликовали собственный анализ клинических проявлений синдрома НКМ у 25 взрослых [10]. Последующее длительное наблюдение за этими больными, а также почти пятикратное расширение собственного регистра позволили нам, с одной стороны, проверить первые выводы и уточнить многие аспекты предложенной классификации, с другой, сопоставить эти данные с последней классификацией Towbin JA и наблюдениями других авторов, в т.ч. педиатров.

Кроме того, важными задачами с точки зрения уточнения нозологической природы НКМ представляются поиск возможных генофенотипических корреляций (четкие генетические критерии диагноза НКМ до сих пор не предложены ввиду большого спектра мутаций, которые потенциально могут приводить к его развитию, [11]) и анализ клинической картины пограничных форм — так называемой повышенной трабекулярности (ПТ) левого желудочка (ЛЖ), при которой толщина некомпактного слоя не достигает принятых на сегодня критериев, однако в основе могут лежать те же генетические причины, и появление НКМ может быть лишь вопросом времени. Наконец, практически полностью отсутствуют работы по оценке скорости прогрессирования клинических и структурно-функциональных проявлений у больных с различными формами НКМ и разработке показаний к его раннему лечению.

Все изложенное делает проведение настоящего исследования весьма актуальным.

Цель: изучить спектр клинических форм НКМ у взрослых, особенности их проявления, течения и прогрессирования в процессе проспективного наблюдения.

## Материал и методы

В исследование включены 116 взрослых больных с НКМ ЛЖ, 67 мужчин и 49 женщин, средний возраст  $46,3 \pm 15,1$  года (от 18 до 78 лет). Включение пациентов проводилось в период с 2009 по 2018гг на базе Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Критериями включения были возраст от 16 лет и наличие визуальных признаков НКМ по данным хотя бы одного из трёх методов исследования: двухслойный миокард ЛЖ с соотношением толщины некомпактного слоя к компактному от 2:1 и более (при эхокардиографии (ЭхоКГ) или от 2,3:1 и более (при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)/магнитнорезонансной томографии (МРТ)); синхронное движение некомпактного и компактного слоев; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие глубоких межтрабекулярных лакун с затеканием крови; согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были неподтверждение достоверности НКМ, выявленного при ЭхоКГ, при проведении МСКТ или МРТ; отказ от участия в исследовании.

Диагноз НКМ подтверждён одним визуализирующим методом у 27% больных (только при ЭхоКГ — у 10%, только при МСКТ у 11%, только при МРТ 6%), двумя методами — у 57% (ЭхоКГ и МСКТ у 35%, ЭхоКГ и МРТ у 18%, МСКТ и МРТ у 4%), тремя методами у 16%. ЭхоКГ выполнена всем больным, НКМ выявлен у 92 (89%). При отрицательном результате ЭхоКГ диагноз ставился на основании данных МРТ и/или МСКТ, в отдельных случаях для улучшения визуализации некомпактного слоя использовалась контрастная ЭхоКГ. МРТ проведена 55 больным, диагноз подтверждён у 51 (93%), у 4 состояние расценено как ПТ миокарда ЛЖ. МСКТ выполнена 83 больным, наличие НКМ подтверждено у 77 (93%) из них.

Лабораторно-инструментальное обследование включало также анализ крови на антикардиальные антитела — к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор), эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы методом непрямого иммуноферментного анализа (лаборатория иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова и НИИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтишева), на ДНК кардиотропных вирусов методом ПЦР (герпетическая группа, парвовирус В19, НПФ “ДНК-технология”), электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру. Дополнительно по показаниям выполнялись коронарография (n=29), сцинтиграфия миокарда (n=27). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз выявлен у 11 обследованных (9,5%).

Таблица 1

Клиническая и эхокардиографическая характеристика больных с НКМ и повышенной трабекулярностью ЛЖ

| Признак/параметр                      | НКМ ЛЖ            | ПТ ЛЖ              | Достоверность различий |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|
| Всего больных                         | 116               | 42                 |                        |
| ХСН (стадии I-III)                    | 82,7%             | 57,14%             | p<0,05                 |
| ФК ХСН (3-4)                          | 35,3%             | 23,8%              | нд                     |
| ЖЭ более 500/сут.                     | 46,6%             | 31,0%              | нд                     |
| Устойчивая/неустойчивая ЖТ            | 49,1%             | 26,2%              | p<0,05                 |
| МА (любая форма)                      | 31,0%             | 14,3%              | нд                     |
| СССУ                                  | 10,3%             | 2,4%               | нд                     |
| АВ-блокада I-III степени              | 11,2%             | 21,4%              | нд                     |
| Стенокардия (1-3 ФК)                  | 20,7%             | 2,4%               | p<0,05                 |
| Инфаркт (некроз) миокарда             | 13,8%             | 2,4%               | p<0,05                 |
| Внутрисердечный тромбоз и эмболии     | 22,4%             | 7,1%               | p<0,05                 |
| КДР ЛЖ, см                            | 6,0±0,8           | 5,85±1,1           | нд                     |
| КДО ЛЖ, мл                            | 155,99±65,5       | 147,75±69,3        | нд                     |
| КСО ЛЖ, мл                            | 92,0 [61;130]     | 79,0 [41;119]      | нд                     |
| ФВ ЛЖ, %                              | 38,6±13,9         | 44,56±18,25        | нд, p=0,06             |
| dp/dt                                 | 765,9±260,0       | 796,5 [568;871]    | нд                     |
| VTI                                   | 12,02±3,61        | 12,55±5,1          | нд                     |
| Толщина МЖП, мм                       | 10,0 [8,0;11,0]   | 9,0 [8,0;11,0]     | нд                     |
| ЛП, см                                | 4,37±1,1          | 4,32±0,92          | нд                     |
| ЛП, мл                                | 92,0 [65,0;118,0] | 81,0 [47;106]      | нд                     |
| ПП, мл                                | 61,0 [47,0;86,0]  | 54,0 [39,25;67,25] | p<0,05                 |
| ПЖ, см                                | 2,9 [2,5;3,4]     | 2,55 [2,2;3,2]     | нд                     |
| СДЛА, мм рт.ст.                       | 33,0 [23,0;44,0]  | 31,0 [27,0;48,0]   | нд                     |
| Е/А                                   | 1,36 [0,9;2,3]    | 1,6 [1,1;1,97]     | нд                     |
| Митральная регургитация, степень      | 1,0 [1,0;2,0]     | 1,0 [0,05;2,0]     | нд                     |
| Трикуспидальная регургитация, степень | 1,0 [1,0;1,0]     | 0,5 [0;1,0]        | p<0,05                 |

В группу с ПТЛЖ вошли 42 пациента (18 женщин, 24 мужчины), средний возраст 43,5±15,2 лет. ПТ диагностировалась при наличии некомпактного слоя миокарда с отношением его толщины к компактному от 1:1 до 2:1 (при ЭхоКГ) или до 2,3:1 (при МРТ/МСКТ), т.е. когда не достигались критерии НКМ. Использовались те же методы лабораторной и инструментальной диагностики, что и в группе НКМ: МРТ (n=11), МСКТ (n=24), коронарография (n=2, у обоих выявлены гемодинамически значимые стенозы), сцинтиграфия (n=4), эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка (ПЖ) (n=6). Средний срок наблюдения составил 6 [2;19] мес.

Большинству пациентов проводится ДНК-диагностика (лаборатория медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского) в панели генов *MYH7*, *MYBPC3*,  $\alpha$ -1 цепи тропомиозина (*TPM1*), тропонина I (*TNNI3*), тропонина T (*TNNT2*),  $\alpha$ -актина (*ACTC1*), таффазина (*TAZ*), *ZASP* (*LDB3*), регуляторной лёгкой цепи миозина-2 (*MYL2*), лёгкой цепи миозина-3 (*MYL3*) на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq с последующим секвенированием по Сенгеру. Морфологическое исследование миокарда выполнено 22 боль-

ным, в т.ч. 14 ЭМБ, 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования эксплантированного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 6 аутопсий, в т.ч. одна после ЭМБ.

**Лечение и исходы.** Пациентам назначалась стандартная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН), больным с верифицированным по результатам морфологического/комплексного обследования миокардитом — его базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание). Конечные точки исследования включали частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов, летальность, показатель “смерть + трансплантация”. Средний срок наблюдения составил 15 [5;40] мес.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23. Количественные признаки представлены как  $M \pm \delta$  (среднее ± одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при p<0,05.

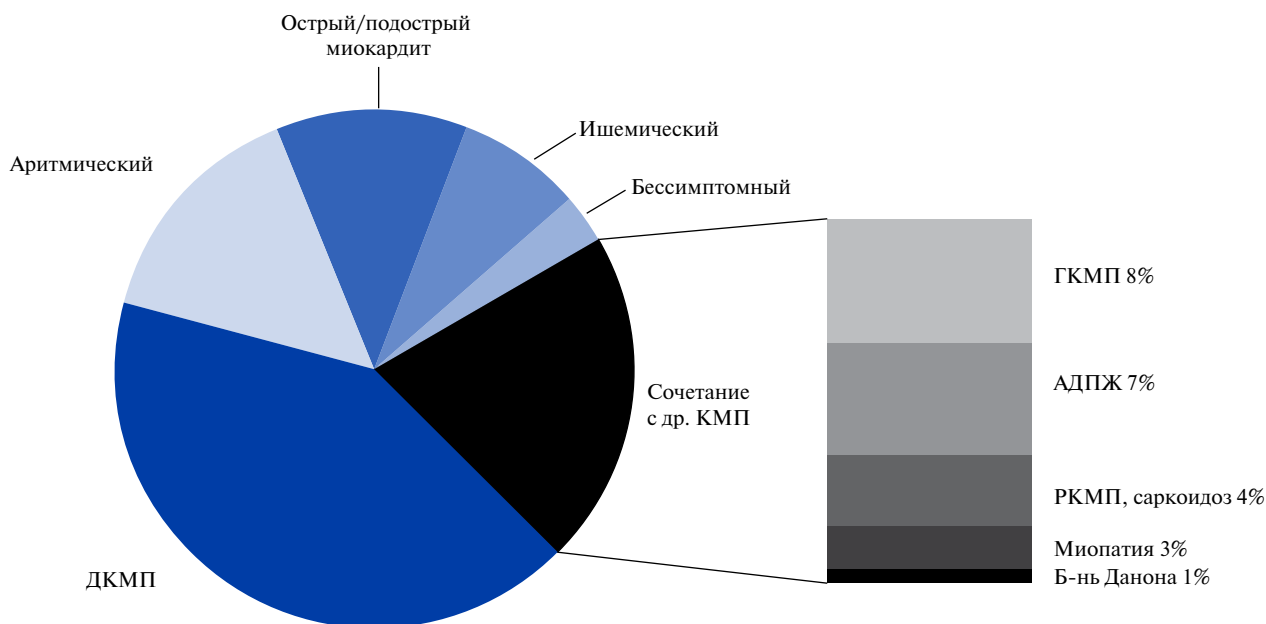


Рис. 1. Клинические варианты (формы) НКМ.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и РНЦХ им. Б. В. Петровского. Согласия на проведение исследования у пациентов получены.

### Результаты

**Общая клиническая характеристика больных с НКМ.** Большинство пациентов (96, 82,7%) имели признаки ХСН, почти половина из них — ПА стадии (43,1%); преобладали 2 и 3 функционального класса (ФК) (табл. 1). Средние ЭхоКГ параметры свидетельствовали о преимущественной дилатации левых камер и снижении сократимости: фракция выброса (ФВ) ЛЖ составила 38,6%. Почти у половины пациентов выявлена желудочковая экстрасистолия (ЖЭ, более 500 в сут.). Желудочковая тахикардия (ЖТ) чаще была неустойчивой, но у 9,5% регистрировалась и устойчивая ЖТ, в т.ч. по типу “пируэт”. Мерцательная аритмия (МА) отмечена почти у трети больных: пароксизмальная — у 15,5%, персистирующая — у 8,6%, постоянная — у 8,6%. Из нарушений проводимости чаще других встречалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ, 18%). У трети больных имелись проявления ишемии: стенокардия 1-3 ФК у 20,7%, инфаркт (некроз) миокарда у 13,8%. У 22,4% выявлены внутрисердечный тромбоз и/или эмболии.

О семейной форме кардиомиопатии можно думать у 24 пациентов (22%). Сочетание НКМ с врожденными пороками сердца диагностировано у 11 пациентов (9,5%): 4 имели дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), по одному — изолированный дефект

межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и сочетание ДМЖП со стенозом выходного отдела правого желудочка (ПЖ), 1 — надклапанный стеноз лёгочной артерии, 1 — гипоплазию устья аорты, 1 — персистирующую левую верхнюю полую вену, 1 — функционально двустворчатый аортальный клапан с аортальной недостаточностью II-III степени в сочетании с частичным аномальным дренажом легочных вен. Среди больных с ПТ врожденные пороки сердца отмечены у 4 (9,5%): 1 — ДМЖП, 1 — аномалия дуги аорты и ее ветвей, 1 — открытый артериальный проток, 1 — функционально двустворчатый аортальный клапан, аортальная недостаточность II степени, 1 — открытое овальное окно.

По результатам ДНК-диагностики патогенные мутации выявлены у 12 больных (10,3%) в генах *MyBPC3*, *MYH7*, *TTN*, *DSP*, *DES*, *LAMP2*; варианты с неустановленным клиническим значением (VUCS) в генах *MyBPC3*, *MYH7*, *ACTC1* — у 6 больных (3,8%). У многих ДНК-диагностика продолжается.

**Характеристика отдельных клинических форм НКМ.** В соответствии с предложенной ранее классификацией [10] выделены 6 клинических вариантов (форм, сценариев диагностики) НКМ: бессимптомный ( $n=2$ , 1,7% всех больных регистра), аритмический — НКМ под маской идиопатических аритмий ( $n=18$ , 15,5%), НКМ под маской ишемической болезни сердца (ИБС) ( $n=8$ , 6,9%), НКМ у больных с картиной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП,  $n=49$ , 42,2%), НКМ у больных с острым/подострым миокардитом ( $n=14$ , 12,1%) и в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями ( $n=25$ , 21,6%) — гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП),

Таблица 2

Характеристика групп пациентов с разными клиническими вариантами НКМ

| Сценарий            | Бессимптомный | Аритмический | Ишемический | ДКМП/хр. миокардит | Острый/подострый миокардит | Сочетание с другими КМП |
|---------------------|---------------|--------------|-------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|
| N                   | 2             | 18           | 8           | 48                 | 14                         | 25                      |
| Возраст             | 36,5±7,7      | 43,8±17,1    | 53,5±16,45  | 49,1±15,0          | 44,0±12,8                  | 42,3±14,5               |
| Муж./жен.           | 1/1           | 11/7         | 5/3         | 32/17              | 8/6                        | 10/15                   |
| ФВ, %               | 48,0±9,9      | 53,4±9,0     | 48,0±10,8   | 33,3±10,5          | 29,3±11,6                  | 40,5±15,5               |
| КДР, см             | 5,3±1,0       | 5,4±0,5      | 5,7±0,5     | 6,5±0,8            | 6,3±0,7                    | 5,6±0,7                 |
| ФК ХСН              | 0             | 0 [0;1]      | 1,5 [1;3]   | 2,5 [2;3]          | 2,75 [1,75;3,62]           | 2 [1;3]                 |
| ЖТ                  | 0             | 6 (33,3%)    | 2 (25,0%)   | 23 (46,9%)         | 8 (57,1%)                  | 18 (72,0%)              |
| Тромбоз и эмболии   | 0             | 2 (11,1%)    | 2 (25,0%)   | 11 (22,4%)         | 7 (50,0%)                  | 4 (16,0%)               |
| ИМ/некроз миокарда  | 0             | 0            | 2 (25,0%)   | 6 (12,2%)          | 5 (35,7%)                  | 3 (12,0%)               |
| Миокардит           | 0             | 6 (33,3%)    | 0           | 28 (57,1%)         | 14 (100%)                  | 12 (48,0%)              |
| Имплант. устройства | 0             | 5 (27,8%)    | 1 (12,5%)   | 18 (36,7%)         | 3 (21,4%)                  | 14 (56,0%)              |
| Трансплантация      | 0             | 0            | 0           | 2 (4,1%)           | 0                          | 4 (16,0%)               |
| Смерть              | 0             | 0            | 0           | 6 (12,2%)          | 4 (28,6%)                  | 6 (24,0%)               |

аритмогенной дисплазией ПЖ (АДПЖ), первичной миодистрофией, саркоидозом сердца, болезнью Данона (рис. 1). Среди структурно-функциональных фенотипов преобладал дилатационный. На основании комплексного обследования, включавшего морфологическое исследование миокарда, миокардит диагностирован у 51,7% больных с разными формами НКМ, в т.ч. у 33,3% пациентов с аритмической формой, у 57,1% — с ДКМП, и у 48% при НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями.

При **бессимптомном варианте** не наблюдалось нарушений ритма, эмболий, неблагоприятных исходов, ФВ ЛЖ была несколько снижена (табл. 2). НКМ выявлен случайно: мужчина 42 лет обследовался по поводу повышения АД до 160 и 100 мм рт.ст., у женщины 31 года одновременно с НКМ диагностирована болезнь Такаюсу, НКМ подтверждён при ЭхоКГ и МСКТ. Вариант наиболее редкий, что может быть обусловлено преобладанием в стационаре тяжелых больных.

При НКМ под маской **“идиопатических” нарушений ритма** аритмии с самого начала выходят на первый план и являются не только основным поводом для обращения к кардиологу, но и ведущим объективным проявлением болезни. Средний возраст больных составил 43,8±17,1 лет, мужчины преобладали (61,1%). Размеры камер сердца оставались близки к норме (табл. 2), было несколько увеличено левое предсердие (ЛП) (в среднем 63,0 [58,0;86,0] мл, у больных с мерцательной аритмией (МА) 65,0 [58,0;97,0] мл, без МА — 60,5 [53,5;67,5] мл. МА оказалась наиболее частым видом аритмии (n=7, 38,8%); ЖЭ была основным нарушением ритма у 6 больных (33%); неустойчивая ЖТ отмечена у 5 (27,7%) пациентов, в т.ч. по типу “пируэт” в анамнезе у одной больной. Случаев полной блокады ЛНПГ в этой

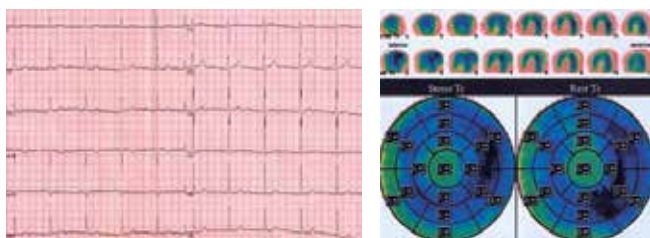


Рис. 2 (а, б, в, г, д). Результаты визуализирующих исследований у больных с различными клиническими формами НКМ.

**Примечание:** а — МСКТ сердца больного 21 года с желудочковой экстрасистолей (ФВ 45-50%, симптомов ХСН нет, VUCS в гене MYH7); б — МСКТ сердца и ЭхоКГ пациентки 21 года с отягощенным семейным анамнезом (синдром Марфана у матери), синдромом ДКМП, патогенной мутацией в гене MYH7; в — МРТ сердца больной 35 лет с постепенной трансформацией ГКМП (толщина межжелудочковой перегородки до 16 мм) в НКМ, патогенная мутация в гене MyBPC3; г — ЭхоКГ больного 42 лет с перенесенным инфарктом миокарда, формированием тромбированной аневризмы ЛЖ (стрелка) и интактными коронарными артериями; д — МСКТ сердца больной 40 лет с аритмической формой НКМ (частая ЖЭ), ВИЧ-инфекцией, небактериальным тромбоэндокардитом (стрелка).

группе не было, атриовентрикулярная (АВ) блокада отмечена в 16% случаев, синдром слабости синусового узла (СССУ) — в 22%.

В одном случае (у больного с пароксизмальной МА без терапии) в анамнезе выявлялся тромбоз ушка ЛП, ещё у одной больной — массивный тромбоз ЛЖ в рамках сочетания НКМ с небактериальным (марантическим) тромбоэндокардитом, ассоциированным



**Рис. 3.** Результаты инструментального обследования больной 46 лет с ишемическим вариантом НКМ.

**Примечание:** слева — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (двухфазные зубцы Т в отв.  $V_3$ - $V_4$ ). Справа — скintiграфия миокарда (зеленый цвет — дефект перфузии); исследование выполнено в отделении радионуклидной диагностики УБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. С.П. Паша). Коронарные артерии интактны. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с ВИЧ-инфекцией (рис. 2д). Кроме того, в результате комплексного неинвазивного обследования у трети 6 (33,3%) больных подтвержден диагноз миокардита. Одному больному установлен имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), с оправданным срабатыванием по поводу ЖТ, электрокардиостимулятор (ЭКС) установлен четверым по поводу АВ-блокады и синдрома слабости синусового узла (СССУ). Необходимость в назначении амиодарона возникла у 5 больных (27,7%). В 33,3% назначены антикоагулянты. Предпринимались попытки радиочастотной абляции (РЧА) у троих — у одного пациента по поводу ортодромной тахикардии (синдром WPW), в раннем послеоперационном периоде отмечено появление частой ЖЭ; у второго пациента с частой ЖЭ через 11 мес. после проведения РЧА зафиксирован пароксизм трепетания предсердий, купированный электроимпульсной терапией; у пациента с МА — с эффектом.

Семейный анамнез отягощен у 5 пациентов: во всех случаях у родственников эта была внезапная смерть либо верифицированный НКМ (случаев тяжелой ХСН не было). Так, пациент 64 лет долгое время оставался бессимптомным, диагноз НКМ поставлен ему только после внезапной смерти сына и развития ЖЭ. Патогенных мутаций на данный момент не выявлено ни у кого из больных с семейной формой. У двух пациентов без отягощенного семейного анамнеза выявлен VUCS в гене *MYH7* (рис. 2а).

НКМ может протекать **под маской ИБС** — один из самых своеобразных и редких клинических вариантов НКМ. В эту группу вошли только те больные, диагноз ИБС у которых действительно представлялся наиболее вероятным (хотя ставился он ранее и многим другим). Средний возраст больных составил  $53,5 \pm 16,5$  лет и был несколько выше, чем у остальных пациентов с НКМ, что способствовало ошибочной диагностике. Проявлениями ишемии были боли ангинозного характера (стенокардия у 50%, в т.ч. 2 и 3 ФК), ишемическая депрессия сегмента ST при

нагрузке, инфаркт (некроз) миокарда у двоих, в том числе с неизмененными по данным коронарографии артериями у одного из них (рис. 2г, рис. 3). Большинство пациентов с некрозом миокарда, развившимся вследствие миокардита либо тромбоэмболии, в данную группу не вошли, поскольку у них он не был главным проявлением НКМ. Исследование коронарных артерий проведено всем больным, значимый атеросклероз коронарных артерий имелся у двоих.

Симптомы ХСН отмечены у 75% больных, однако тяжелой систолической дисфункции не было (средняя ФВ 48%, табл. 2). Желудочковые аритмии были не так часты: по 25% больных имели ЖЭ и неустойчивую ЖТ, МА не отмечена ни разу. Стабильные отрицательные зубцы Т на ЭКГ отмечены у 3 больных, зоны гипокинезии при ЭхоКГ — у 5. ИКД имплантирован одной больной с ишемическим вариантом НКМ. Антиагреганты (аспирин) получает половина больных, варфарин назначен постинфарктному пациенту с тромбом в верхушке ЛЖ и ФВ 36% (наихудшей в этой группе). Никто из пациентов не умер. Семейный анамнез у большинства не отягощен, у дочери одной пациентки выявлена ПТ миокарда ЛЖ. Мутации в этой группе на данном этапе не выявлены. Таким образом, этот вариант характеризуется относительно благоприятным течением с преобладанием симптомов микроваскулярной ишемии над другими, более типичными проявлениями некомпактной кардиомиопатии (аритмиями, тромбоэмболиями, ХСН).

Наиболее часто НКМ выявлялся у больных с синдромом ДКМП (рис. 2б). Средний возраст больных составил 49 лет, преобладали мужчины (табл. 1). Симптомы ХСН имелись у всех больных, преимущественно ПА-ПБ стадии, 2 и 3 ФК, средняя ФВ составила 33,3%, средний КДР — 6,5 см. Почти у половины больных ( $n=23$ , 46,9%) зафиксированы ЖЭ, неустойчивая ЖТ ( $n=23$ , 46,9%), в том числе по типу “пируэт” в анамнезе у одной пациентки. Устойчивой ЖТ не наблюдалось. МА зафиксирована у трети больных ( $n=17$ , 34,7%), пароксизмальная и персистирующая форма по 12,2%, постоянная — у 10,2%. У 12 больных (24,5%) развилась полная блокада ЛНПГ.

Для данного варианта НКМ были типичны тромбоэмболические осложнения ( $n=8$ , 16,3%) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у четверых; инфаркт миокарда (вероятнее всего, эмболического генеза) у двоих; *amaurosis fugax* вследствие эмболии в центральную артерию сетчатки; эмболия в почечную артерию. Внутрисердечный тромбоз выявлен у 9 (18,8%) больных. Более чем у половины больных диагностирован также миокардит ( $n=28$ , 57,1%), который в 10 случаях верифицирован морфологически. У 4 больных развился инфаркт (некроз) миокарда: у 2 при интактных коронарных артериях, у 2 на фоне значимых стенозов по данным

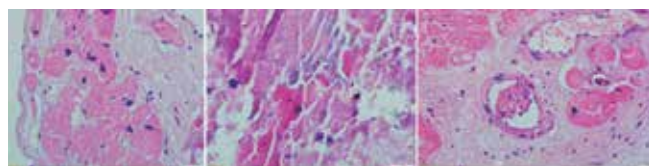
коронарографии. ИКД имплантирован 16 пациентам, оправданные шоки отмечены у 2 из них. Шестеро больных умерли (12,2%), двоим успешно проведена трансплантация сердца.

Семейный анамнез отягощён у 8 больных данной группы. На сегодня выявлено две патогенные мутации (в генах *DSP* и *TTN*) и один *VUCS* в гене *MyBPC3*. У больного с мутацией в гене *TTN* известно о наличии НКМ у брата.

НКМ не был ранее диагностирован и стал находкой у больных с **острым или подострым миокардитом**, определявшим картину заболевания. Средний возраст составил 44 года, преобладали мужчины (табл. 1). В этой группе отмечена наиболее низкая исходная ФВ, у 11 из 14 больных (78,6%) она была ниже 35%. Диагноз миокардита сомнений не вызывал: в его пользу свидетельствовали острое начало и четкая связь с ОРВИ, быстрое развитие тяжелой декомпенсации (ХСН 3-4 ФК, средняя ФВ 29,3%, КДР ЛЖ 6,25 см) в сочетании с жизнеугрожающими аритмиями (частая ЖЭ у 43%, неустойчивая ЖТ у 8 из 14 больных (57,1%), устойчивая ЖТ и АВ-блокада II-III степени у одного); признаки выпотного перикардита у 3, обнаружение в крови генома вируса Эпштейна-Барр у 3, субэпикардальное отсроченное накопление при МРТ/МСКТ; высокие титры антикардиальных антител. В то же время пароксизмальная МА успела развиться лишь у 2 больных (18,2%), что подтверждало остроту декомпенсации. Диагноз активного миокардита подтвержден морфологически у 7 больных (50%), геном парвовируса В19 выявлен в миокарде у 2 из них.

У всех пациентов самочувствие и переносимость нагрузок оставались хорошими или удовлетворительными непосредственно до ОРВИ (отмечена в дебюте болезни у 8 больных), т.е. НКМ практически себя не проявлял. Лишь троим больным ранее выполнялась ЭхоКГ, заподозрена ГКМП, однако ФВ оставалась нормальной. ЭКГ была значительно изменена, однако давность этих изменений неизвестна: характерны признаки гипертрофии ЛЖ (n=8, 57,1%), недостаточное нарастание зубцов R (n=7, 50%), низкий вольтаж QRS и патологические зубцы Q (n=3, 27,3%), отрицательные зубцы T (n=7, 50%), подъем сегмента ST (n=3, 21,4%). Характерным проявлением миокардита на фоне НКМ было развитие острого инфаркта (некроза) миокарда у 5 больных, у четверых при интактных коронарных артериях, чему способствовали тромбозы микрососудов с усугублением расстройств микроциркуляции (рис. 4). Четверо пациентов данной группы умерло, в т.ч. двое внезапно на фоне инфаркта, одна от терминальной ХСН. У одной больной выявлены мутация и *VUCS* в гене *MyBPC3*, семейный анамнез не отягощён.

Довольно часто некомпактный слой миокарда (достигающий критериев НКМ) выявлялся у боль-



**Рис. 4.** Эндомиокардиальная биопсия ПЖ у больного с НКМ и миокардитом. Окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение. Периваскулярная и межлунная инфильтрация лимфоцитами, некроз, тромбоваскулит, умеренный мелкоочаговый кардиосклероз. Геном кардиотропных вирусов методом ПЦР в миокарде не выявлен. Микропрепараты и заключение — проф. Е.А. Коган.

ных с **другими первичными кардиомиопатиями** (рис. 2в). Это второй по частоте вариант НКМ: он диагностирован у 25 человек, средний возраст которых составил 42 года, преобладали женщины. В группу вошли 9 пациентов с сочетанием ГКМП и НКМ, 8 — с сочетанием достоверной или вероятной АДПЖ и НКМ, 4 — с сочетанием РКМП и НКМ (в одном случае — саркоидоза сердца), 3 — с сочетанием НКМ и первичной миодистрофии и один — с болезнью Данона и НКМ. Семейный анамнез отягощен у 10 больных (40%). Патогенные мутации выявлены у 9, ещё у двоих — *VUCS* (суммарно 44%, наибольший процент мутаций среди всех вариантов НКМ), в т.ч. мутации в генах *MyBPC3* (больные с ГКМП, РКМП и вероятной АДПЖ), *MYH7* (у той же больной с АДПЖ), *DES* (2 больных с миодистрофией) и *LAMP2* (пациент с болезнью Данона). При этом миокардит диагностирован у 12 больных (48%), в т.ч. верифицирован морфологически у 4 (16%, рис. 4).

Клинически им были свойственны выраженная ХСН (у 80%), преимущественно ПА и ПБ стадии, 2 и 3 ФК, в сочетании с агрессивными желудочковыми аритмиями — ЖЭ (68%), неустойчивой и устойчивой ЖТ (44 и 32%), в т.ч. клиническая смерть (успешная реанимация в двух случаях) у троих, таблица 2. Дефибрилляторы имплантированы 13 больным, оправданные шоки ИКД зафиксированы у 6; умерший внезапно больной с АДПЖ, НКМ и миокардитом от замены стимулятора на ИКД отказывался. В то же время у 41,7% пациентов выявлена МА. Тромбоэмболические осложнения развились в 16% — у одной больной с ГКМП наличие НКМ осложнилось развитием эмболического инфаркта и инсульта, которые стали причиной смерти. ОНМК эмболического генеза развился у 2 пациентов, некроз миокарда — у 1. Причинами смерти 6 больных были внезапная аритмическая смерть у 2, ОНМК у 1; сочетание ОНМК и инфаркта у 1, геморрагический ОНМК после трансплантации, терминальная ХСН с пневмонией. Еще 3 больным трансплантация сердца выполнена успешно. Таким образом, частота неблагоприятных исходов составила 36%.

Таблица 3

Частота назначения основных кардиотропных препаратов и иммуносупрессивной терапии у больных с различными клиническими вариантами НКМ и ПТ ЛЖ

| Клинический вариант     | Бессимптомный | Аритмический | ИБС   | ДКМП  | Острый/подострый миокардит | Сочетание с другими КМП | ПТ    |
|-------------------------|---------------|--------------|-------|-------|----------------------------|-------------------------|-------|
| Ингибиторы АПФ          | 0             | 33,3%        | 25,0% | 79,6% | 85,7%                      | 40,0%                   | 47,6% |
| β-блокаторы             | 0             | 44,4%        | 50,0% | 79,6% | 85,7%                      | 56,0%                   | 73,8% |
| Спиронолактон/эплеренон | 50,0%         | 0            | 25,0% | 73,5% | 85,7%                      | 64,0%                   | 47,6% |
| Амиодарон               | 0             | 22,2%        | 37,5% | 44,9% | 50,0%                      | 52,0%                   | 35,7% |
| Варфарин/НОАК           | 0             | 33,3%        | 25,0% | 57,1% | 71,4%                      | 40,0%                   | 19,0% |
| Аспирин                 | 0             | 11,1%        | 37,5% | 16,3% | 7,1%                       | 20,0%                   | 11,9% |
| ИСТ                     | 0             | 27,8%        | 0     | 42,9% | 64,3%                      | 28,0%                   | 35,7% |

Сокращения: НОАК — новые оральные антикоагулянты, ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

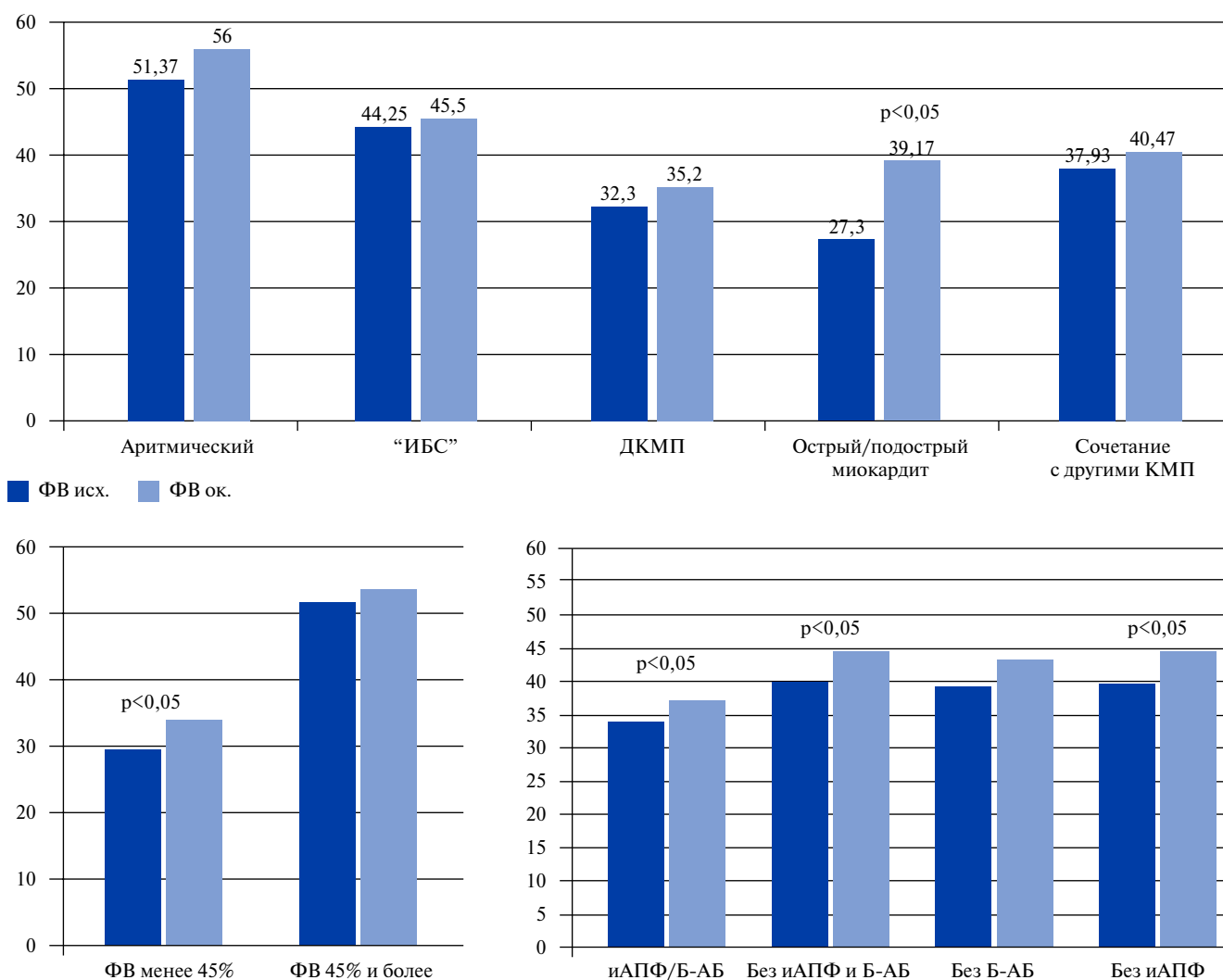


Рис. 5. Динамика ФВ у больных с НКМ в зависимости клинической формы (верхний ряд), наличия систолической дисфункции и объема терапии (нижний ряд).

Динамика структурно-функциональных показателей при различных клинических формах НКМ. Медикаментозное лечение пациентов с различными клиническими формами НКМ, а также с ПТ ЛЖ представ-

лено в таблице 3. При анализе динамики ФВ и КДР ЛЖ у больных с различными вариантами НКМ достоверное возрастание ФВ отмечено только в группе больных с острым/подострым миокардитом

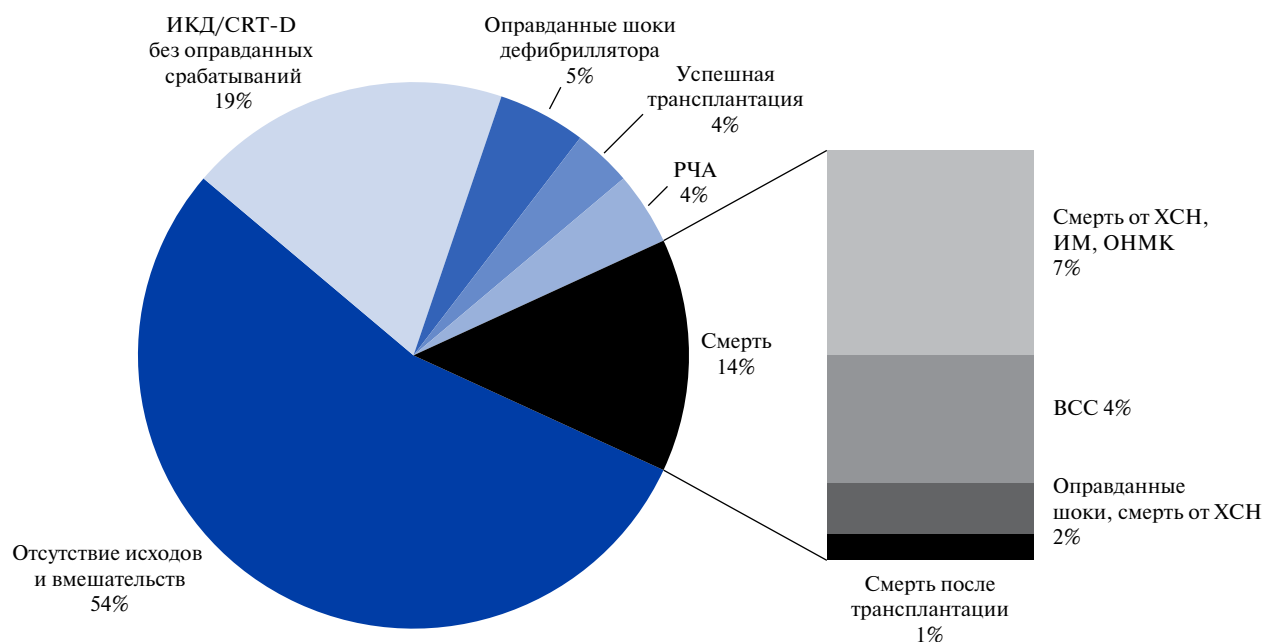


Рис. 6. Исходы и вмешательства у больных с НКМ.

(от 27,3% до 39,2%,  $p < 0,05$ , рис. 5). Отличия этой группы от остальных состоят именно в присоединении миокардита, который в большинстве случаев активно лечили, наряду с проведением терапии ХСН, а также в наименьшей исходной ФВ (табл. 2), что в сочетании с остротой развития декомпенсации обеспечило хорошие результаты лечения. Однако и при всех остальных клинических формах выявлен недостоверный прирост ФВ: при среднем сроке наблюдения 15 мес. не отмечено тенденции к прогрессированию систолической дисфункции у больных с НКМ, рисунок 5.

**Исходы и вмешательства в целом среди больных регистра** (рис. 6). ИКД установлены 28 больным (24%), у 6 человек (21% больных с устройствами или 5% из всего числа больных) зафиксированы оправданные шоки. РЧА проведена в 4,3%. У половины больных на данный момент исходов и вмешательств не отмечено. Летальность среди всех больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 15 мес. составила 14% (16 больных). Трансплантация сердца выполнена 6 больным (в связи с терминальной ХСН пятерым и в связи с массивным внутрисердечным тромбозом на фоне некурабельной мерцательной тахикардии одной). Среди причин смерти на первом месте стоят терминальная ХСН (7 больных, непосредственной причиной смерти стали пневмония и экстренная абдоминальная операция у двух больных) и внезапная аритмическая смерть у 6. Одна смерть развилась вследствие эмболического инфаркта миокарда и инсульта, ещё одна после ОНМК, одна после трансплантации сердца.

**Сравнительная характеристика больных с повышенной трабекулярностью ЛЖ.** Больше половины

больных с ПТ ЛЖ (57,14%) имели признаки ХСН, в т.ч. 26,2% — IIБ стадии, 9,5% — I стадии и 19,0% — IIА стадии, 1ФК по NYHA — 9,6%, 2ФК — 23,8%, 3ФК — 21,4%, 4ФК — 2,4%. В сравнении с НКМ выраженность ХСН в целом оказалась достоверно меньше (табл. 1). Средние ЭхоКГ параметры у больных, как и при НКМ, отражали дилатацию преимущественно левых отделов, однако степень ее была несколько меньше, а ФВ — недостоверно выше (44,6%). Практически в 2 раза реже встречались устойчивая и неустойчивая ЖТ (в одном случае это была тахикардия типа “пируэт” с трансформацией в фибрилляцию желудочков, купированная электроимпульсной терапией), а также МА, которая выявлена лишь у 4 пациентов (трепетание предсердий — еще у двоих). Полная блокада ЛНПГ выявлена у 7,1%, АВ-блокада (I-III степени) у 21,5%, CCCУ у одного (2,4%).

Проявлений ишемии миокарда в данной группе почти не наблюдалось — стенокардия отмечалась у одного больного, клиника инфаркта миокарда развилась лишь у больной с синдромом Чардж-Стросса при интактных коронарных артериях. Внутрисердечный тромбоз выявлен у двоих, тромбоэмболические осложнения оказались нехарактерными для пациентов данной группы (кроме одной больной с рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии).

Семейный анамнез по кардиомиопатиям отягощён у двух больных, в том числе у матери одной пациентки выявлен НКМ. Патогенных мутаций на данном этапе ДНК-диагностики не выявлено ни у кого, лишь VUCS в гене *MYH7* у одной больной.

В данной группе встретились все 6 клинических вариантов (форм, сценариев диагностики), выделен-

ных при НКМ: бессимптомный ( $n=1$ , 2,4%), аритмический у 13 больных ( $n=13$ , 31,0%), ишемический ( $n=1$ , 2,4%), синдром ДКМП ( $n=19$ , 45,2%), ПТ у больных с острым/подострым миокардитом ( $n=4$ , 9,5%) и в сочетании с другими кардиомиопатиями ( $n=3$ , 7,1%) — катехоламин-индуцированной (в рамках двусторонней феохромоцитомы), ГКМП. Среди структурно-функциональных фенотипов преобладал, как и в группе НКМ, дилатационный с явлениями ХСН, ишемический вариант оказался наиболее редким. Миокардит диагностирован у половины больных (59,5%).

При оценке динамики у части больных ( $n=12$ ) группы ПТ за срок  $20,6 \pm 18,85$  мес. наблюдения в среднем отмечено достоверное увеличение ФВ (от  $39,9 \pm 14,96\%$  до  $44,42 \pm 13,57\%$ ,  $p=0,042$ ), достоверной разницы в КДР ЛЖ не выявлено.

**Клиническая классификация НКМ у взрослых.** С учетом всего вышеизложенного предлагаем несколько переработанный и дополненный по сравнению с 2012г вариант нашей клинической классификации НКМ у взрослых:

1. Бессимптомный вариант.
2. Изолированный аритмический вариант (с миокардитом и без него):
  - изолированная мерцательная аритмия;
  - желудочковая экстрасистолия/неустойчивая ЖТ;
  - устойчивая ЖТ/фибрилляция желудочков/внезапная сердечная смерть;
  - сочетание желудочковых и наджелудочковых аритмий;
  - сочетание нарушений ритма и проводимости (блокады ножек, АВ-блокада).
3. Ишемический вариант:
  - микроваскулярная стенокардия (с миокардитом и без него);
  - инфаркт миокарда (эмболический, вследствие миокардита, атеросклероза);
  - сочетание микроваскулярной стенокардии и инфаркта миокарда;
  - ишемические проявления при сочетании НКМ и коронарного атеросклероза.
4. Тромбоэмболический вариант.
5. Острый/подострый миокардит у больных с некомпактным миокардом.
6. Синдром ДКМП (“некомпактная кардиомиопатия”):
  - с миокардитом;
  - без миокардита.
7. Некомпактный миокард в сочетании с др. кардиомиопатиями/пороками сердца:
  - с гипертрофической кардиомиопатией (и ее фенотипами);
  - с рестриктивной кардиомиопатией (первичной и вторичной);

- с АДПЖ;
- с системными миодистрофиями;
- с каналопатиями (синдром удлиненного интервала QT, Бругада и пр.);
- с врожденными пороками сердца (ДМПП, ДМЖП, стеноз легочной артерии и пр.).

#### Этиологические варианты синдрома НКМ:

1. Первичный (генетически детерминированный):
  - генетически верифицированный,
  - генетически не верифицированный.
2. Вторичный (вследствие тяжелой дисфункции миокарда)?

#### Классификация по степени выраженности некомпактного слоя:

1. Повышенная трабекулярность миокарда (соотношение от 1:1, но менее 1:2).
2. Некомпактный миокард (соотношение от 1:2 и более).

#### Обсуждение

В представленный регистр к настоящему времени включено 116 взрослых пациентов, собранных в течение 10 лет (с момента постановки нами первого диагноза НКМ) на базе одной, относительно небольшой терапевтической клиники. В 70% диагноз поставлен нами впервые, в остальных случаях больные направлены в клинику уже после выявления у них НКМ. В связи с этим в первую очередь заслуживает обсуждения вопрос о частоте НКМ как такового и об эффективности его диагностики. В общей популяции его частоту оценивают на уровне 0,05-0,25% в год, [12]. Однако при исследовании 1651 волонтера старше 40 лет без кардиологического анамнеза, но с повышенным уровнем BNP частота выявления 3-х критериев НКМ составила 4,3%, а всех 4-х — 1,3% [13]. Среди пациентов с ДКМП частота выявления НКМ достигает 24% [14]. Эти цифры уже весьма близки к тому, с чем сталкиваемся мы, целенаправленно обследуя поток больных с “идиопатическими” нарушениями ритма, синдромом ДКМП и ХСН.

Число пациентов в нашем регистре сопоставимо с ведущими международными регистрами: австрийским ( $n=273$  [3]), голландским ( $n=327$  [15]), итальянским ( $n=113$  [16]), японским ( $n=82$  [17]), американским ( $n=121$  [18]) и пр. Набор пациентов в одном центре дает несомненные преимущества с точки зрения унификации обследования и подходов к ведению больных, возможности длительного наблюдения; при этом риск гипердиагностики НКМ минимизировался благодаря проведению МРТ сердца в разных центрах; в спорных случаях оценка данных исследования проводилась специалистами разных центров с обсуждением и выработкой единого мнения. Очевидно, частота НКМ среди взрослых существенно выше, чем это принято считать — ошибки в диагнозе

НКМ достигают 90% [19], что делает особенно актуальным описание клинических вариантов (сценариев диагностики) НКМ.

В 2015г Towbin JA выделил следующие 7 подтипов НКМ с различными исходами: изолированный НКМ ЛЖ (бессимптомный вариант с нормальной функцией ЛЖ, 25% среди детей); изолированный НКМ ЛЖ с аритмиями; дилатационная, гипертрофическая, смешанная, рестриктивная формы НКМ ЛЖ; НКМ ЛЖ в сочетании с врожденными пороками сердца; правожелудочковый или бивентрикулярный НКМ [9]. Выделение бессимптомной и аритмической форм принципиально и согласуется с нашими данными — НКМ без очевидной дисфункции миокарда не есть основание для отказа от диагноза НКМ, эти формы также являются частью понятия “некомпактная кардиомиопатия”, которое нередко предлагают использовать лишь по отношению к НКМ с синдромом ДКМП.

В этой классификации Towbin JA полностью отсутствуют ишемические формы болезни (в т.ч. НКМ с инфарктом миокарда), хотя клинически они очень своеобразны и могут не иметь какого-либо определенного морфофункционального фенотипа; не упоминается миокардит, который оказывает существенное влияние, как на фенотип болезни, так и на ее течение и прогноз; не находят отражения пограничные формы, которые у значительной части больных могут рассматриваться как более мягкая форма НКМ (ПТ), а также возможность вторичного (приобретенного) синдрома НКМ, которую мы исключить не можем. Не упоминается и возможности сочетания НКМ с АДПЖ, а также с каналопатиями.

Больных с каналопатиями и НКМ мы почти не наблюдали, однако в литературе имеются указания на возможность сочетания НКМ с синдромом Бругада, особенно часто в японской популяции [20], синдромом удлинённого интервала QT, связанного с мутацией в гене  $\alpha$ -субъединицы калиевого канала (*KCNQ1*) [21], с обусловленной мутацией в гене кардиального риадинового рецептора (*RYR2*) полиморфной катехоламинергической тахикардией [22], поэтому такие варианты мы тоже внесли в классификацию. В педиатрической практике классификация несколько упрощена и включает изолированный (22,6% из 155 детей с НКМ), дилатационный (58,7%), гипертрофический (11,0%), рестриктивный (1,9%) и промежуточный (7,7%) фенотипы, [23]. В австрийском регистре выделены те же 4 основных фенотипа без рестриктивного с частотой 29%, 46%, 8% и 17% [3]. В целом эти соотношения очень близки к нашим.

Towbin JA считает все указанные варианты формами самого НКМ, некомпактной кардиомиопатии, и не расценивает их как простые сочетания. Мы считаем, что у больных с ГКМП (в т.ч. ее фенотипами — болезнью Данона, например) и РКМП (в т.ч. ее

вторичными формами, РКМП в рамках больших генетических синдромов — например, синдрома Нунан), а также ДКМП в рамках АДПЖ, первичных миодистрофий можно говорить о сочетаниях двух кардиомиопатий. Сказать, в какой степени одна мутация может определять сразу весь фенотип, очень сложно. Однако именно у больных с сочетанием НКМ и других кардиомиопатий оказалась наибольшей частота семейных форм и доля саркомерных мутаций, что подтверждает единство их патогенеза. В японском регистре НКМ доля саркомерных мутаций составила 27% [17], в голландском — 71% среди тех 32% больных, у которых верифицированы мутации [15]. У больных с ПТ нами тоже выявлен VUCS в саркомерном гене, отмечены случаи семейной кардиомиопатии.

У пациентов с семейной формой НКМ можно проследить некоторые закономерности в наследовании фенотипа: у больных с аритмическим вариантом НКМ в семьях наблюдались только случаи внезапной смерти (не ХСН), у пациентов с фенотипом ДКМП — смерти от ХСН и, предположительно, внезапные смерти (что типично и для больных с выраженной ХСН). В семьях с 6 формой (НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями) отмечены не только случаи внезапной смерти и смерти от ХСН, но и сочетания ГКМП (у более молодых родственников) и НКМ (у более старших) в одной семье, а также постепенная трансформация фенотипа ГКМП в НКМ у одного и того же больного. Эти факты говорят о несомненной генетической предрасположенности к развитию той или иной клинической формы НКМ.

С другой стороны, существенным модификатором картины болезни является миокардит. В литературе описания сочетаний НКМ с миокардитом единичны [24, 25]. Существует мнение, что при миокардите НКМ вторичен и уходит по мере разрешения миокардита. Однако наши данные говорят о том, что признаки НКМ сохраняются даже при успешном лечении морфологически верифицированного миокардита, первичная природа НКМ у части больных доказана обнаружением патогенных мутаций [7]. В то же время успешное лечение миокардита давало возможность существенно улучшить статус больных с НКМ (включая достоверное возрастание ФВ). У больных без миокардита такого резерва для улучшения не было.

Тем не менее, небольшое и недостоверное возрастание ФВ отмечено нами при всех прочих клинических формах (без недавнего миокардита). При этом из анализа исключались больные, быстро выбывшие из регистра в связи со смертью или выполнением трансплантации сердца. Важно отметить, что некоторое улучшение отмечено не только у пациентов с синдромом ДКМП (с ФВ <45%), но и у исходно более благополучных больных (с ФВ более 45%), а также

у больных с ПТ. В задачу исследования не входила оценка эффективности медикаментозной терапии у больных с умеренно сниженной и нормальной ФВ, однако проведенный нами анализ динамики структурно-функциональных показателей показал, что как минимум неназначение  $\beta$ -блокаторов препятствовало достоверному приросту ФВ.

Таким образом, выявлены три фактора, которые оказывали влияние на степень улучшения структурно-функциональных параметров у больных с НКМ: выраженность исходной дисфункции; наличие или отсутствие миокардита; назначение/неназначение ингибиторов АПФ и/или  $\beta$ -блокаторов. Важным результатом представляется отсутствие достоверного ухудшения во всех подгруппах больных НКМ, которому, как считается, свойственно неуклонно прогрессирующее течение. В литературе имеются сведения о стабильном течении т.н. изолированного (без систолической дисфункции) НКМ [26], однако таких пациентов в нашем регистре явное меньшинство. Наиболее типичными вариантами динамики были либо умеренное улучшение, либо стабилизация состояния. У части больных нами отмечено также небольшое снижение исходно нормальной ФВ.

Показатель “летальность+трансплантация” в нашем регистре был высоким (18% за 15 мес. наблюдения), однако сопоставимым с европейскими данными (31% за 7 лет наблюдения, [3]). Во всяком случае, можно говорить о том, что современная комплексная медикаментозная терапия в сочетании с хирургическими методами лечения способна в значительной степени сдерживать прогрессирование дисфункции миокарда.

### Заключение

НКМ может быть выявлен у пациента любого возраста как с диагностированным ранее заболеванием сердца (ИБС, гипертоническая болезнь, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардит и пр.), так и в отсутствие всяких симптомов. Отягощенный семейный анамнез и патогенные мутации не являются обязательными для диагностики НКМ и на сегодняшний день выявляются у меньшей части

больных с достоверным НКМ (22% и 10%, соответственно, VUCS еще в 4%). Клинически НКМ может протекать в бессимптомной форме (обнаруживается случайно — 1,7%), под маской “идиопатических” аритмий — 15,5%, ИБС (стенокардии, инфаркта миокарда) — 6,9%, синдрома ДКМП — 42,2%, может быть впервые диагностирован у больных с тяжелым острым/подострым миокардитом (12,1%) и другими генетически детерминированными кардиомиопатиями (ГКМП, РКМП, АДПЖ, системные миодистрофии и пр.) — 21,6%. С учетом выявленных мутаций и данных семейного анамнеза можно предполагать генетическую обусловленность той или иной формы НКМ. У больных с повышенной трабекулярностью левого желудочка (не достигающей критериев НКМ) в целом отмечаются сходные клинические варианты при менее выраженной степени дисфункции миокарда, более редких жизнеугрожающих аритмиях и эмболиях. При анализе динамики ФВ ЛЖ у больных с различными сценариями диагностики достоверное улучшение при назначении кардиотропной и базисной терапии отмечено только у больных с острым/подострым миокардитом (возрастание ФВ с  $27,3 \pm 12,12\%$  до  $39,2 \pm 9,13\%$ ,  $p < 0,05$ ). При всех клинических формах с возрастанием ФВ ассоциировались выраженная исходная систолическая дисфункция (ФВ  $< 45\%$ ) и использование  $\beta$ -адреноблокаторов. Летальность в группе НКМ при среднем сроке наблюдения 15 мес. составила 14% (16 больных) и была связана с прогрессирующей ХСН, эмболиями, внезапной аритмической смертью, что доказывает не очень благоприятный прогноз при НКМ и оставляет перспективы для улучшения прогноза.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность специалистам по лучевой диагностике, к.м.н. Н.В. Гагариной, к.м.н. С.А. Александровой, к.м.н. Е.А. Мершиной, проф. В.Е. Синицину, заведующей кафедрой патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проф. Е.А. Коган.

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

### Литература/References

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
2. Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 2013;165(3):463-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.845.
3. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, cardiac phenotype, and neuromuscular disorders. *Herz*. 2018 Apr 6. doi:10.1007/s00059-018-4695-1.
4. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al. EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1784-93. doi:10.1093/eurheartj/ehx819.
5. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin*. 2008; 4(3):235-45. doi:10.1016/j.hfc.2008.02.007.
6. Blagova OV, Nedostup AV, Pavlenko EV, et al. Myocardial infarction as typical presentation of noncompaction cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(10):80-92. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Павленко Е.В., и др. Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(10):80-92. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-80-92.
7. Blagova OV, Pavlenko EV, Varionchik NV, et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction myocardium: diagnostics, management and influence on outcomes. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):44-52. (In Russ.) Благова О.В., Павленко Е.В., Варюнчик Н.В., и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):44-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-44-52.

8. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):453-69. doi:10.1016/j.hfc.2010.06.005.
9. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
10. Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. *Kardiologiya*. 2012;52(11):17-26. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. *Кардиология*. 2012;52(11):17-27.
11. Polyak ME, Merschina EA, Zaklyazminskaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):106-13. (In Russ.) Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):106-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
12. Engberding R, Stöhlberger C, Ong P, et al. Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(12):206-13. doi:10.3238/arztebl.2010.0206.
13. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, et al. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2157-65. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.054.
14. Ronderos R, Avegliano G, Borelli E, et al. Estimation of Prevalence of the Left Ventricular Noncompaction Among Adults. *Am J Cardiol*. 2016;118(6):901-5. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.033.
15. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
16. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
17. Takasaki A, Hirono K, Hata Y, et al. Sarcomere gene variants act as a genetic trigger underlying the development of left ventricular noncompaction. *Pediatr Res*. 2018;84(5):733-42. doi:10.1038/s41390-018-0162-1.
18. Miller EM, Hinton RB, Czossek R, et al. Genetic Testing in Pediatric Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6). pii:e001735. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001735.
19. Bhat T, Lafferty J, Teli S, et al. Isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy diagnosed by transesophageal echocardiography. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:23-7. doi:10.4137/CMC.S6240.
20. Shoji M, Yamashita T, Uejima T, et al. Electrocardiography characteristics of isolated non-compaction of ventricular myocardium in Japanese adult patients. *Circ J*. 2010;74(7):1431-5.
21. Kharbada M, Hunter A, Tennant S, et al. Long QT syndrome and left ventricular noncompaction in 4 family members across 2 generations with KCNQ1 mutation. *Eur J Med Genet*. 2017;60(5):233-8. doi:10.1016/j.ejmg.2017.02.003.
22. Roston TM, Guo W, Krahn AD, et al. A novel RYR2 loss-of-function mutation (I4855M) is associated with left ventricular non-compaction and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 2017;50(2):227-33. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.09.006.
23. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail*. 2015;21(11):877-84. doi:10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
24. Karaca O, Cakal B, Cakal SD, et al. Which one is Worse? Acute Myocarditis and Co-existing Non-compaction Cardiomyopathy in the Same Patient. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):OJ01. doi:10.7860/JCDR/2015/11774.6033.
25. Patil KG, Salagre SB, Itolilar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(3):261-3.
26. Shariati J, Schlosser T, Erbel R. [Noncompaction cardiomyopathy]. [Article in German] *Herz*. 2015;40(4):583-90. doi:10.1007/s00059-015-4233-3.

## Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Вдовенко Д. В., Либис Р. А.

**Цель.** Изучить показатели деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ), возникшей на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) с помощью технологии спекл трекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) и состояние левого предсердия у данной категории больных.

**Материал и методы.** Обследовано 80 пациентов с ХСН-сФВ I-IIa стадии I-III функционального класса (ФК) в возрасте от 50 до 68 лет (51 мужчина и 29 женщин) и 30 здоровых лиц. ХСН-сФВ у больных развивалась на фоне АГ и ИБС. Пациентам проводили общеклиническое обследование, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), ЭхоКГ по общепринятой методике и спекл трекинг ЭхоКГ.

**Результаты.** По итогам ТШХ: 27% — I ФК, 47,9% — II ФК, 25,1% — III ФК. Средняя ФВ по Симпсону  $63,3 \pm 4,43\%$ . Индексированный конечный систолический объем левого предсердия (ЛП) у больных ХСН-сФВ  $45,2 \pm 8,1$  мл/м<sup>2</sup>. У больных ХСН-сФВ выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ: у 60 больных по типу нарушенной релаксации, у 20 — по псевдонормальному типу. Было выявлено снижение глобального систолического продольного стрейна ( $-16,56 \pm 2,61\%$ ) и стрейн рейта ( $-0,75 \pm 0,11$  с<sup>-1</sup>) ЛЖ, снижение стрейна и стрейн рейта в базальном переднеперегородочном ( $-14,72 \pm 2,54\%$  и  $-0,76 \pm 0,05$  с<sup>-1</sup>) и базальном переднебоковом ( $-14,27 \pm 3,29\%$  и  $-0,79 \pm 0,12$  с<sup>-1</sup>) сегментах. Определено меньшее снижение глобальной циркулярной деформации ЛЖ ( $-16,63 \pm 3,5\%$ ) и скорости деформации ( $-1,43 \pm 0,21$  с<sup>-1</sup>), ( $p < 0,05$ ). Установлена положительная достоверная корреляция между значением систолического продольного стрейна ЛЖ и объемом ЛП ( $r = 0,601$ ,  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** У больных ХСН-сФВ выявлено нарушение диастолической функции по типу нарушенной релаксации и по псевдонормальному типу, снижение глобальной продольной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ. Более выражено снижение стрейна и стрейн рейта выявлено в базальном переднеперегородочном и базальном переднебоковом сегментах. Циркулярная деформация у данной категории больных снижается незначительно, снижение радиальной деформации выявлено не было.

**Ключевые слова:** speckle-tracking, эхокардиография, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, деформация.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия.

Вдовенко Д. В.\* — ассистент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, ORCID: 0000-0003-1236-3290, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, ORCID: 0000-0003-0130-990X.

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

ΔS — фракцию укорочения, dE — время замедления раннего трансмитрального кровотока, АГ — артериальная гипертензия, Е/А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, Е/е' — соотношение максимальной скорости наполнения левого желудочка (пика Е трансмитрального потока) и максимальной скорости движения фиброзного кольца МК (среднее значение пика е') в фазу раннее диастолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иКСО ЛП — индексированный конечный систолический объем левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечно систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МОК — минутный объем крови, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН-сФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):26–30  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-26-30>

Рукопись получена 10.01.2019  
Рецензия получена 24.01.2019  
Принята к публикации 31.01.2019



## Assessment of the functional state of left heart in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

Vdovenko D. V., Libis R. A.

**Aim.** To research the myocardial function in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHF-PEF) by speckle tracking echocardiography and function of the left atrium.

**Material and methods.** Eighty patients aged from 50 to 68 years with verified CHF-PEF with NYHA (New York Heart Association) class I-IIa and stage A-C of the ABCD classification of the American College of Cardiology, and 30 healthy persons were examined. CHF-PEF was initiated by arterial hypertension and coronary artery disease. In our study we use 6-minute walk test to evaluate the functional class of CHF-PEF, echocardiography and speckle-tracking echocardiography to examine left ventricle systolic, diastolic function and speckle tracking echocardiography to determine the parameters of the myocardial deformation.

**Results.** Patients were divided as followed: 27% had stage A of CHF, 47,9% — stage B, 25,1% — stage C. The average left ventricular ejection fraction (by Simpson's method) was  $63,3 \pm 4,43\%$ . Indexed end systolic volume of the left atrium (LP) in CHF-SFV patients  $45,2 \pm 8,1$  ml/m<sup>2</sup>. All patients had the diastolic dysfunction: 60 patients had abnormal relaxation pattern, and 20 patients had pseudonormal pattern. Patients with CHF-PEF had reduced global longitudinal strain (GLS)  $-16,56 \pm 2,61\%$  and GLS rate (GLSR)  $-0,75 \pm 0,11$  s<sup>-1</sup> of the left ventricle and reduced segmental strain and strain rate in basal anteroseptal ( $-14,72 \pm 2,54\%$  and

$-0,76 \pm 0,05$  s<sup>-1</sup>) and basal anterolateral ( $-14,27 \pm 3,29\%$  and  $-0,79 \pm 0,12$  s<sup>-1</sup>) segments. Also patients with CHF-PEF has lower reduction of the circular strain and strain rate ( $-16,63 \pm 3,5\%$  and  $-1,43 \pm 0,21$  s<sup>-1</sup>), ( $p < 0,05$ ) in comparison with the GLS. Changes of the radial strain and strain rate were not revealed. Positive correlation between GLS and left atrium volume ( $r = 0,601$ ,  $p < 0,01$ ) was found.

**Conclusion.** In patients with CHF-PEF we revealed abnormal relaxation pattern and pseudonormal pattern of the diastolic dysfunction. Reduced global and segmental strain and strain rate of the left ventricle were shown, circular strain was slightly reduced, radial strain was unchanged.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):26–30  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-26-30>

**Key words:** speckle-tracking, echocardiography, heart failure, diastolic function, deformation.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia.

Актуальными проблемами современной медицины по-прежнему являются вопросы диагностики и лечения пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ). ХСН характеризуется рядом клинических симптомов, таких как одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки нижних конечностей и др., которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей. В Российской Федерации распространенность ХСН I-IV функционального класса (ФК) в популяции по данным исследования ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, составляет 7% [1, 2]. Более половины больных (56,8%) с клиническими признаками ХСН имеют практически нормальную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ  $\geq 50\%$ ) [3].

Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической СН (2016) и Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) (2012), наиболее частыми причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) — 88% случаев и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 59% случаев [4, 5].

Выявление изменений функционального состояния миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью является важной диагностической задачей. Стандартное ультразвуковое исследование сердца не дает полного представления о состоянии систолической и диастолической функции миокарда. Современные ультразвуковые и магнитно-резонансные методы диагностики установили, что при ХСН-сФВ нарушается не только диастолическая, но и систолическая функция миокарда ЛЖ. Эти изменения не выявляются при обычной эхокардиографии (ЭхоКГ).

На сегодняшний день в практику широко внедряется технология спекл-трекинг ЭхоКГ (speckle — пятно, метка, tracking — отслеживание) [6-8].

Эта технология основана на отслеживании пятен уникальной ультразвуковой картины серошкального изображения миокарда.

С появлением ультразвуковой технологии спекл-трекинг стало возможно более детальное изучение регионарной систолической и диастолической функции сердца [9, 10].

### Материал и методы

Нами было обследовано 80 пациентов с ХСН-сФВ I-IIa стадии (по Стражеско-Василенко) I-III ФК (по NYHA) в возрасте от 50 до 68 лет, среди них 51 мужчина и 29 женщин. ХСН-сФВ у этих больных возникла

на фоне АГ и ИБС. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту, без патологии сердечно-сосудистой системы.

Диагностировали ХСН-сФВ на основе Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2012 год) и Рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической СН 2016 года Европейского общества кардиологов [4, 5].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: возраст 50-68 лет, ХСН-сФВ I-IIa стадии, I-II ФК по NYHA, возникающая на фоне АГ и ИБС. В исследование не включались пациенты, имеющие перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, аневризму ЛЖ, нарушения ритма, тяжелую бронхолегочную патологию; при невозможности оптимальной визуализации.

По шкале оценки клинического состояния (ШОКС) пациентам проводилась оценка клинического состояния (модификация В. Ю. Мареева, 2000) [5].

Чтобы определить ФК, пациенты проходили тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ). ЭхоКГ проводилась по стандартной методике в М-, В- и доплеровском режимах на ультразвуковой системе Vivid E9 производства GENERAL ELECTRIC HEALTHCARE (США).

Сократительную способность миокарда ЛЖ оценивали, используя следующие показатели: конечный диастолический объем (КДО, мл), конечный систолический объем (КСО, мл), ударный объем (УО, мл), ФВ (в %), фракция укорочения ( $\Delta S$ , %), минутный объем крови (МОК, л/мин) [11].

Диастолическую функцию ЛЖ изучали, проводя исследование в импульсно-волновом и тканевом импульсно-волновом доплеровском режимах. Определяли следующие показатели: отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А), время замедления раннего трансмитрального кровотока (dtE), соотношение максимальной скорости наполнения ЛЖ (пика Е трансмитрального потока) и максимальной скорости движения фиброзного кольца МК (среднее значение пика  $e'$ ) в фазу

Таблица 1

## Значения максимального продольного систолического стрейна для ЛЖ

| Значения максимального продольного стрейна | Контрольная группа,<br>n=35 | Функциональный класс СН |                |                 |
|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|
|                                            |                             | ФК I,<br>n=21           | ФК II,<br>n=39 | ФК III,<br>n=20 |
| APLAX                                      | -21,13±1,82                 | -16,33±2,12*            | -15,19±1,79*   | -15,21±3,12*    |
| 4 СН                                       | -20,48±3,24                 | -15,96±1,78*            | -17,60±3,11    | -14,79±2,65     |
| 2СН                                        | -21,25±2,86                 | -18,62±3,21             | -15,54±2,41*   | -16,23±2,69*    |
| Среднее значение для ЛЖ                    | -20,95±2,43                 | -17,35±2,40             | -16,39±1,84*   | -15,89±2,25*    |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Сокращения: APLAX — апикальная позиция по длинной сети, 4СН — апикальная четырехкамерная позиция, 2СН — апикальная двухкамерная позиция, ЛЖ — левый желудочек.

ранней диастолы —  $E/e'$ . Выявленные изменения диастолической функции распределяли соответственно классификации нарушений диастолического расслабления [12].

Состояние левого предсердия (ЛП) оценивали посредством определения его КСО по модифицированному методу Симпсона, полученное значение индексовали к площади поверхности тела для расчета индексированного КСО ЛП (иКСО ЛП).

Для оценки показателей глобальной и посегментарной продольной деформации (стрейн) и скорости деформации (стрейн рейт) ЛЖ проводилась спекл трекинг ЭхоКГ с использованием программного обеспечения EchoPAC.

Статистический анализ полученных в исследовании данных, проводился с помощью компьютерной программы Statistica 8.0. Качественные признаки в работе представлены в виде абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)), количественные нормально распределенные признаки — в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовался при исследовании взаимосвязи между показателями. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По результатам ТШХ для определения ФК ХСН, пациенты распределились следующим образом: 27% — I ФК, 47,9% — II ФК, 25,1% — III ФК.

По данным ЭхоКГ показатели систолической функции у обследуемых лиц были в пределах нормы. ФВ у всех пациентов была сохранена и составила  $63,3 \pm 4,43\%$ , достоверных отличий от группы сравнения выявлено не было.

При оценке состояния ЛП было установлено, что у больных ХСН-сФВ в сравнении с группой здоровых лиц иКСО ЛП имеет более высокое значение ( $45,2 \pm 8,1$  мл/м<sup>2</sup> против  $33,1 \pm 4,3$  мл/м<sup>2</sup>).

Оценка диастолической функции ЛЖ выявила у обследуемых пациентов с ХСН-сФВ диастолическую дисфункцию (ДД). ДД по типу нарушенной

релаксации была у 60 больных с I-II ФК ХСН ( $dtE$   $274,3 \pm 65,3$  ms;  $E/A$   $0,68 \pm 0,046$ ;  $E/e'$   $6,72 \pm 1,82$ ), по псевдонормальному типу у 20 с III ФК ( $dtE$   $182,2 \pm 12,4$  ms;  $E/A$   $1,38 \pm 0,45$ ;  $E/e'$   $11,09 \pm 0,91$ ).

Выявлена достоверная корреляция между показателями диастолической функции ЛЖ и размером ЛП, а именно, с его объемом ( $r=0,624$ ,  $p < 0,01$ ). Такое соотношение между указанными показателями позволяет судить о взаимосвязи состояния диастолической функции миокарда ЛЖ и размера ЛП. По мере ухудшения диастолической функции, происходит увеличение объема ЛП.

У пациентов с ХСН-сФВ, включенных в исследование, при оценке показателей деформации ЛЖ методом спекл трекинга выявлено небольшое снижение глобального систолического продольного стрейна ( $-16,56 \pm 2,61\%$  против  $-20,22 \pm 1,59\%$  в группе здоровых лиц) и стрейн рейта ( $-0,75 \pm 0,11$  с<sup>-1</sup> против  $-1,20 \pm 0,18$  с<sup>-1</sup>) ЛЖ. Различия при сравнении с контрольной группой были достоверными ( $p < 0,05$ ).

Проанализировав глобальную циркулярную и радиальную деформации, мы выявили, что снижение циркулярного стрейна по сравнению с продольной глобальной деформацией менее значимо ( $-16,63 \pm 3,5\%$  против  $-21,4 \pm 6\%$ ), это же справедливо и в отношении стрейн рейта ( $-1,43 \pm 0,21$  с<sup>-1</sup> против  $-1,73 \pm 0,26$  с<sup>-1</sup>), ( $p < 0,05$ ). Значимых различий параметров деформации радиального стрейна между больными ХСН-сФВ и группой контроля выявлено не было.

Установлена достоверная положительная корреляция между значением систолического продольного стрейна миокарда ЛЖ и объемом ЛП ( $r=0,601$ ,  $p < 0,01$ ).

В таблице 1 отражены показатели глобального систолического продольного стрейна, полученные из четырехкамерной, двухкамерной позиций и позиции по длинной оси из апикального доступа, а также среднее значение для ЛЖ в зависимости от ФК ХСН.

Технология спекл трекинг позволяет более детально изучать деформацию миокарда ЛЖ. В нашем исследовании мы определяли посегментарные стрейн

и стрейн рейт, взяв за основу 17-сегментную модель строения ЛЖ. Проанализировав полученные данные, было установлено, что достоверное ( $p < 0,05$ ), при сравнении со здоровыми лицами, снижение стрейна и стрейн рейта у больных с ХСН-сФВ происходит в базальном переднеперегородочном ( $-14,72 \pm 2,54\%$  и  $-0,76 \pm 0,05 \text{ с}^{-1}$  против  $-18,21 \pm 3,64\%$  и  $1,07 \pm 0,13 \text{ с}^{-1}$ , соответственно) и базальном переднебоковом ( $-14,27 \pm 3,29\%$  и  $-0,79 \pm 0,12 \text{ с}^{-1}$  против  $-20,32 \pm 3,12\%$  и  $-1,25 \pm 0,29 \text{ с}^{-1}$ ) сегментах. В остальных сегментах показатели деформации были в пределах нормы.

### Обсуждение

В исследовании оценивались систолическая и диастолическая функции миокарда и показатели деформации ЛЖ у больных ХСН-сФВ, возникшей на фоне АГ и ИБС. Обследуемая группа была сопоставима по полу и возрасту с контрольной группой пациентов, не имеющих сердечно-сосудистой патологии.

Обычное ультразвуковое исследование сердца признаков нарушения систолической функции миокарда ЛЖ у больных ХСН-сФВ не выявляло, все показатели систолической функции были в пределах нормальных значений, однако более детальное изучение сократительной способности миокарда ЛЖ с помощью спекл трекинга позволило выявить ухудшение показателей продольной глобальной и посегментарной деформации, что может служить маркером нарушения систолической функции при ХСН-сФВ. В работе Mentz RJ, et al. также отмечается более высокая чувствительность данной методики для оценки незначительных нарушений сократительной функции миокарда по сравнению с рутинной оценкой ФВ [13].

Снижение показателей деформации миокарда в базальных сегментах ЛЖ, в частности в боковом и переднеперегородочном, говорит о нарушении сократительной функции в указанных отделах. Схожие данные были получены в работе Боева С.С. (2013), в которой изучались показатели деформации миокарда у больных с ХСН, возникшей на фоне ИБС. Автором было также выявлено снижение показателей деформации в указанных сегментах, а также снижение в них сегментарной ФВ (по данным коронарографии) [14].

Менее значительное снижение циркулярной деформации ЛЖ были и отсутствие различий в значениях параметров деформации радиального стрейна при ХСН-сФВ, соответствует данным других работ. В работе Morris DA, et al. (2015) отмечается, что показатели вращения ЛЖ при ХСН-сФВ остаются в пределах нормы, что в свою очередь может служить ком-

пенсаторным механизмом для поддержания нормальной ФВ [15].

По мере нарастания ФК ХСН определяется более выраженное снижение показателей глобального стрейна, эти данные соответствуют результатам исследования Liu YW, et al., которые отмечают, что у пациентов с ХСН-сФВ нарушения систолической функции ЛЖ проявляются снижением глобального продольного стрейна. И это снижение прогрессирует при увеличении ФК ХСН [16]. О прогрессирующем снижении глобальной продольной деформации говорится и в работе Kosmala W, et al. [8].

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают опубликованные рядом авторов данные о высокой чувствительности и информативности показателей глобальной и сегментарной деформации при оценке сократительной способности миокарда у больных ХСН-сФВ.

### Заключение

1. У пациентов с ХСН-сФВ выявлено нарушение диастолической функции по типу нарушенной релаксации и по псевдонормальному типу. У пациентов с ХСН I-II ФК преимущественно наблюдается ДД по типу нарушенной релаксации, ДД по псевдонормальному выявлена только у пациентов с ХСН III ФК.

2. По мере прогрессирования ФК ХСН и ухудшения диастолической функции происходит увеличение объема ЛП.

3. Применение технологии speckle-tracking ЭхоКГ позволяет проводить количественную оценку локальной и глобальной сократимости ЛЖ, анализируя показатели деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ, что дает возможность выявлять ранние нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ.

4. У пациентов с ХСН-сФВ по сравнению с группой здоровых лиц выявлено значимое снижение продольной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ. Показатели циркулярной деформации снижены незначительно. По мере прогрессирования ХСН происходит более выраженное снижение значений глобальной продольной деформации и скорости деформации.

5. У больных ХСН-сФВ преимущественное снижение показателей продольной деформации и скорости деформации происходит в базальном переднеперегородочном и базальном переднебоковом сегментах.

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

## Литература/References

1. Belenkov YuN, Fomin IV, Mareev VYu, on behalf of researchers. The first results of the Russian epidemiological studies on heart failure. *Heart Failure Journal*. 2003;4(1):26-30. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2003;4(1):26-30.
2. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Heart Failure Journal*. 2006; 7(3(37)):112-5. (In Russ.) Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006; 7(3(37)):112-5.
3. Mareev VYu, Danielyan MO, Belenkov YuN. On behalf of the working group of the EPOCH-O-CHF study. The comparative characteristic of patients with HF according to EF value based on the results of the EPOCH-O-CHF study. *Heart Failure Journal*. 2006;7(4):164-71. (In Russ.) Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(4):164-71.
4. Ponikowski P, Voors AA, Stefan D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(1):7-81. (In Russ.) Ponikowski P, Voors AA, Stefan D, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
5. Mareev VJ, Ageev FT, Arutjunov GP, et al. National guidelines SSHF, the RSC and RSMST for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Recommendations RSSC. *Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) 2012. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379-472.
6. Mornoş C, Ruşinaru D, Manolis AJ, et al. The Value of a New Speckle Tracking Index Including Left Ventricular Global Longitudinal Strain and Torsion in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2011;52:299-306.
7. Vasyuk YuA, Shkolnik EL. Strengths and limitations of modern echocardiography in cardiovascular disease diagnostics. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(4):28-32. (In Russ.) Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):28-32. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-28-32.
8. Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, et al. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1309-17. doi:10.1016/j.echo.2008.10.006.
9. Khadzegova AB, Yuschuk EN, Gabitova RG, et al. Assessment of the left ventricle systolic function with ultrasound 2d-strain technology in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(12):7-11. (In Russ.) Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н., Габитова Р.Г. и др. Оценка систолической функции левого желудочка с помощью ультразвуковой технологии 2d-стрейн у больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(12):7-11.
10. Alekhin MN. Ultrasound methods of myocardium strain evaluation and their clinical significance. M.: Vindar-M, 2012. p.88. (In Russ.) Алевин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Москва: изд. дом Видар, 2012. с. 88. ISBN 987-5-88429-164-5.
11. Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. Practical guide to ultrasound diagnostics. *Echokardiografiya*. M.: VIDAR, 2008. p. 501. (In Russ.) Рыбакова М.К., Алевин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: ВИДАР, 2008. с. 501. ISBN 978-5-88429-100-3.
12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2008.11.023.
13. Mentz RJ, Khouri MG. Longitudinal Strain in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Is There a Role for Prognostication? *Circulation*. 2015;132:368-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017683.
14. Boev SS, Dotsenko NYu, Molodan AV, et al. Diagnostic aspects of speckle tracking echocardiography of patients with coronary heart disease and chronic heart failure. *Journal Health Care of Chuvashia*. 2013;4:53-8. (In Russ.) Боев С.С., Доценко Н.Я., Молодан А.В. и др. Диагностические аспекты спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (обзор литературы). *Журнал Здравоохранение Чувашии*. 2013;4:53-8.
15. Morris DA, Boldt L-H, Eichstädt H, et al. Myocardial Systolic and Diastolic Performance Derived by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5:610-20. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966564.
16. Liu YW, Tsai WC, Su CT, et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J. Card Fail*. 2009;15(9):782-9. doi:10.1016/j.cardfail.2009.05.006.

## Транскатетерная имплантация биопротеза по методу “клапан-в-клапан” у пациентов с дисфункцией ранее установленного биопротеза трикуспидального клапана (первый опыт в России)

Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Ромакина В.В., Лепилин П.М., Макеев М.И., Колегаев А.С., Марголина А.А., Сапельников О.В., Федотенков И.С., Саидова М.А., Акчурун Р.С.

**Цель.** В статье сообщается о первом в России опыте транскатетерной имплантации по методу “клапан-в-клапан” (TVIV) у пациентов с тяжелым трикуспидальным стенозом (ТС) вследствие структурной дегенерации хирургического биопротеза трикуспидального клапана (ТК).

**Материал и методы.** TVIV выполнена 4 пациентам разных возрастных групп (от 18 до 68 лет) высокого хирургического риска (от 1 до 3 стернотомий в анамнезе), со структурной дегенерацией биопротеза ТК.

**Результаты.** Технический успех был достигнут в 100% случаев. В послеоперационном периоде у всех пациентов наблюдали нормализацию диастолических градиентов на ТК. Средняя величина пикового диастолического градиента снизилась с 20,4 мм рт.ст. до 10 мм рт.ст. У 3 пациентов с застойной недостаточностью кровообращения после TVIV отмечено клиническое улучшение в виде увеличения переносимости физической нагрузки по результатам теста с 6-минутной ходьбой. У 1 асимптомного пациента с признаками правожелудочковой дисфункции наблюдалась нормализация эхокардиографических показателей.

**Заключение.** TVIV представляет собой малоинвазивную альтернативу традиционному хирургическому репротезированию ТК. Результаты имеющихся к настоящему времени исследований, включая собственный опыт, свидетельствуют о том, что TVIV является эффективным и безопасным методом коррекции дисфункции биопротеза ТК у пациентов высокого риска различной возрастной категории. Для оценки долгосрочных результатов метода необходимы дальнейшие исследования.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):31–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-31-37>

**Ключевые слова:** биопротез трикуспидального клапана, структурная дегенерация протеза, транскатетерная имплантация, “клапан-в-клапан”.

**Конфликт интересов:** Имаев Т.Э. является клиническим специалистом компаний Edwards Lifescience, Medtronic; остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. Работа не имела дополнительных источников финансирования.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Имаев Т.Э. — сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., г.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5736-5698, Комлев А.Е.\* — кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-6908-7472, Ромакина В.В. — кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0035-0794, Лепилин П.М. — сердечно-сосудистый хирург, к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2979-2542, Макеев М.И. — врач ультразвуковой диагностики отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-4779-5088, Колегаев А.С. — сердечно-сосудистый хирург, к.м.н., н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5054-1310, Марголина А.А. — анестезиолог-реаниматолог, к.м.н., с.н.с. лаборатории анестезиологии и защиты миокарда отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4243-4686, Сапельников О.В. — д.м.н., н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5186-2474, Федотенков И.С. — рентгенолог, к.м.н., зав. кабинетом рентгеновской компьютерной томографии отдела томографии, ORCID: 0000-0003-3344-4401, Саидова М.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Акчурун Р.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2105-8258.

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

pentatonika@bk.ru

ИК — искусственное кровообращение, МНО — международное нормализованное отношение, НК — недостаточность кровообращения, ОБВ — общая бедренная вена, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ТС — трикуспидальный стеноз, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, TVIV — транскатетерная имплантация трикуспидального клапана по методу “клапан-в-клапан”.

Рукопись получена 12.12.2018

Рецензия получена 02.02.2019

Принята к публикации 06.02.2019



## Transcatheter “valve-in-valve” implantation of bioprosthesis in failed surgical tricuspid bioprosthesis (first experience in Russia)

Imaev T.E., Komlev A.E., Romakina V.V., Lepilin P.M., Makeev M.I., Kolegaev A.S., Margolina A.A., Sapelnikov O.V., Fedotenko I.S., Saidova M.A., Akchurin R.S.

**Aim.** In the issue we report first in Russia experience of transcatheter “valve-in-valve” implantation (TVIV) for treatment of severe tricuspid stenosis due to the structural deterioration of surgical tricuspid bioprosthesis.

**Material and methods.** TVIV was performed in 4 high-risk redo patients (1 to 3 previous sternotomies) of various ages across (18-68 years) with structural deterioration of surgical tricuspid bioprosthesis.

**Results.** Technical success was achieved in 100% cases. Diastolic gradients on tricuspid valve markedly decreased in all patients. Peak transtricuspidal gradient decreased from 20.4 to 10 mmHg in average. Clinical improvement as assessed by 6-minute walk test after TVIV was observed in 3 patients with congestive heart failure. In 1 patient with asymptomatic right ventricle dysfunction TVIV resulted in the enhancement of echocardiographic parameters.

**Conclusion.** TVIV is a minimally invasive alternative to conventional surgical tricuspid valve redo replacement. Based on available data including own experience TVIV should be considered an effective and safe treatment option for failed TV bioprostheses in high-risk patients of different age. Further studies are needed to assess long-term results of the method.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):31–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-31-37>

**Key words:** tricuspid bioprosthesis, structural valve deterioration, transcatheter valve replacement, “valve-in-valve”.

**Conflicts of Interest:** Imaev T.E. is a clinical specialist at Edwards Lifescience, Medtronic. The other authors have no potential conflict of interest to declare. The work had no additional sources of funding.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Imaev T.E. ORCID: 0000-0002-5736-5698, Komlev A.E. ORCID: 0000-0001-6908-7472, Romakina V.V. ORCID: 0000-0002-0035-0794, Lepilin P.M. ORCID: 0000-

0003-2979-2542, Makeev M.I. ORCID: 0000-0002-4779-5088, Kolegaev A.S. ORCID: 0000-0002-5054-1310, Margolina A.A. ORCID: 0000-0003-4243-4686, Sapelnikov O.V. ORCID: 0000-0002-5186-2474, Fedotenkov I.S. ORCID: 0000-0003-3344-4401, Saidova M.A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Akchurin R.S. ORCID: 0000-0002-2105-8258.

**Received:** 12.12.2018 **Revision Received:** 02.02.2019 **Accepted:** 06.02.2019

В последние годы в лечении дисфункции биопротезов аортального и митрального клапанов сердца активно используются транскатетерные методы [1, 2]. Транскатетерная имплантация клапана сердца по поводу структурной дегенерации хирургического биопротеза трикуспидального клапана (ТК) относится к более редким процедурам, опыт которых в мировой практике ограничен [3, 4]. Наиболее представительным является международный многоцентровой регистр, в который включены 156 пациентов за период с 2008 по 2015гг [5]. Большинство больных с дегенерацией протеза ТК относятся к категории высокого риска, перенесли в среднем 2 операции с искусственным кровообращением (ИК) (от 1 до 10 стернотомий) и имеют признаки правожелудочковой дисфункции. Послеоперационная летальность при повторных открытых вмешательствах на ТК достигает 37% [6]. Транскатетерная имплантация в трикуспидальную позицию по методу “клапан-в-клапан” или, в англоязычной литературе, “tricuspid valve-in-valve” (TVIV) является эффективным вмешательством, позволяющим устранить дисфункцию трикуспидального биопротеза с минимальным риском периоперационных осложнений.

### Материал и методы

С января 2010г по декабрь 2018г в отделе сердечно-сосудистой хирургии выполнено более 700 транскатетерных имплантаций биопротезов клапанов сердца, в том числе 11 вмешательств “клапан-в-клапан” в митральную и аортальную позицию. В данной работе представлен первый в России опыт TVIV у 4 больных (18-68 лет) с дегенерацией биопротеза ТК. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

### Клинический случай № 1

Пациентка К., 68 лет с множественным клапанным поражением ревматической этиологии, госпитализирована с недостаточностью кровообращения (НК) 3 функционального класса (ФК), постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), кардиальным фиброзом печени с гипопропротеинемией. В анамнезе 3 операции с ИК: в 1995г митральная комиссуро-

томия и аннулопластика; в 1996г протезирование митрального клапана механическим протезом МИКС-29; в 2004г протезирование аортального клапана механическим протезом Мединж-21 и протезирование ТК биопротезом. При обследовании диагностирована дисфункция биопротеза ТК с тяжелым ТС. Учитывая крайне высокий риск при проведении 4-й операции с ИК, принято решение о TVIV.

### Клинический случай № 2

Пациент С., 18 лет после протезирования ТК в 2-летнем возрасте по поводу аномалии Эбштейна, направлен кардиохирургом, выполнявшим первичную операцию. Антитромботическую терапию не получал. Наличие рестеноза ТК тяжелой степени с эхокардиографическими (ЭхоКГ) признаками дисфункции правого желудочка у молодого пациента определяло неблагоприятный долгосрочный прогноз без хирургической коррекции. С пациентом обсудили потенциальные риски TVIV, в том числе отсутствие данных о долгосрочных результатах.

### Клинический случай № 3

Пациент В., 29 лет с оперированной аномалией Эбштейна, постоянной ФП с тяжелым ТС, НК 2 ФК (на фоне диуретической терапии). В 1995г выполнено протезирование ТК биопротезом; в 2001г — репротезирование механическим протезом по поводу протезного эндокардита; в 2004г — повторное репротезирование биопротезом по поводу тромбоза протеза.

### Клинический случай № 4

Пациентка А., 52 лет, после протезирования ТК биопротезом по поводу инфекционного эндокардита госпитализирована с явлениями НК 3 ФК. Сопутствующие заболевания: ожирение 3 степени (индекс массы тела 59 кг/м<sup>2</sup>), бронхиальная астма, постоянная ФП, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) по поводу полной атриовентрикулярной блокады в 2016г (рис. 1). Высокий риск осложнений при повторной операции по поводу тяжелого ТС (рис. 2) у больной с морбидным ожирением определил показания для TVIV. Во избежание повреждения правожелудочкового электрода предварительно имплантировали эпикардиальный электрод в верхушку правого желудочка с последующим удалением эндокардиального электрода.

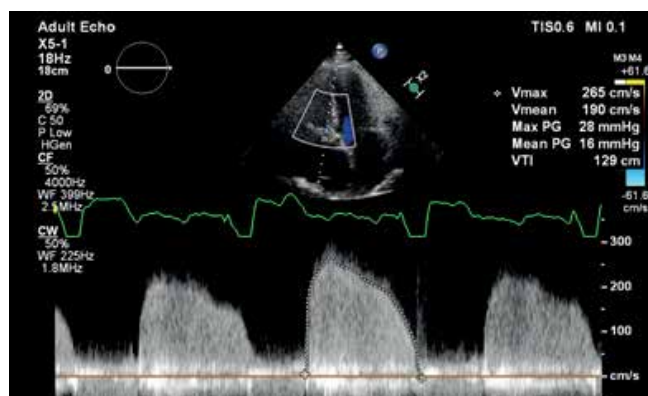


А



Б

**Рис. 1 (А, Б).** Рентгенография органов грудной клетки пациентки № 4 (А — прямая, Б — левая боковая проекции).



**Рис. 2.** Измерение градиентов на протезе трикуспидального клапана (трансторакальная ЭхоКГ).

В таблице 1 приведены некоторые результаты лабораторных и инструментальных методов дооперационного обследования.

В таблице 2 представлены исходные ЭхоКГ характеристики пациентов.

Всем пациентам в хирургический биопротез имплантировали баллон-расширяемый протез Edwards Sapien XT по методу “клапан-в-клапан”.

**Протокол оперативного вмешательства.** Под эндо-трахеальным наркозом выполняли хирургический доступ к общей бедренной вене (ОБВ), в которую устанавливали интродьюсер 6F, по J-образному проводнику заводили диагностический катетер AL2. После смены проводника в ОБВ устанавливали расширяющийся интродьюсер 18-20F, мягкий проводник с диагностическим катетером проводили через протез ТК. В полость правого желудочка заводили супержесткий проводник и баллонный катетер. После предилатации ТК баллонный катетер меняли на систему доставки и имплантировали клапан Edwards Sapien XT. ОБВ ушивали кисетным швом Prolen 5/0.

Схематическое изображение этапов операции представлено на рисунке 3 и рисунке 4.

### Результаты

Технический успех был достигнут в 100% случаев. Средняя продолжительность операции у пациентов

**Таблица 1**

#### Лабораторные и инструментальные методы обследования, оценка риска

| Пациент | Возраст, лет | ФП | БЛНПГ | ВЗЛ | БНП, пг/мл | ФК НК | EuroSCORE II, % | EuroSCORE log, % |
|---------|--------------|----|-------|-----|------------|-------|-----------------|------------------|
| № 1     | 68           | +  | +     | +   | 136        | 3     | 14,7            | 25,7             |
| № 2     | 18           | -  | -     | -   | 77         | 1     | 1,5             | 4,00             |
| № 3     | 29           | +  | -     | -   | 106,9      | 2     | 1,69            | 4,00             |
| № 4     | 52           | +  | -     | +   | 174,3      | 3     | 4,81            | 8,67             |

**Примечание:** у пациентки № 4 постоянный ЭКС.

**Сокращения:** ФП — фибрилляция предсердий, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ВЗЛ — венозный застой в легких, БНП — мозговой натрийуретический пептид, ФК — функциональный класс, НК — недостаточность кровообращения.

Таблица 2

Результаты предоперационной ЭхоКГ

| Пациент | S ПП, см <sup>2</sup> | ПЗР ПЖ, см | ФВ ЛЖ, % | Биопротез ТК; S ТК, см <sup>2</sup> |                | СДЛА, мм рт.ст.           | ТР, степень | Повышение ЦВД* |
|---------|-----------------------|------------|----------|-------------------------------------|----------------|---------------------------|-------------|----------------|
|         |                       |            |          | ГДп, мм рт.ст.                      | ГДс, мм рт.ст. |                           |             |                |
| № 1     | 20                    | 2,8        | 44       | БиоЛАБ-28<br>0,8-0,9                |                | па,<br>среднее ДЛА<br>=48 | 0           | +              |
|         |                       |            |          | 12                                  | 9,5            |                           |             |                |
| № 2     | 33                    | 2,7        | 55       | Бионикс-28<br>0,5-0,6               |                | 30                        | 2           | +              |
|         |                       |            |          | 17,5                                | 12             |                           |             |                |
| № 3     | 25                    | 3,5        | 60       | Кемкор-31<br>0,5                    |                | 30                        | 1           | +              |
|         |                       |            |          | 24                                  | 14             |                           |             |                |
| № 4     | 29                    | 2,6        | 60       | БиоЛАБ-31<br>0,7                    |                | 45                        | 2           | +              |
|         |                       |            |          | 28                                  | 16             |                           |             |                |

Примечание: \* — инспираторное спадение нижней полой вены менее 50%.

Сокращения: S ПП — площадь правого предсердия, ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, S ТК — площадь правого АВ-отверстия, ГДп — пиковый диастолический градиент, ГДс — средний диастолический градиент, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, ТР — трикуспидальная регургитация, ЦВД — центральное венозное давление.

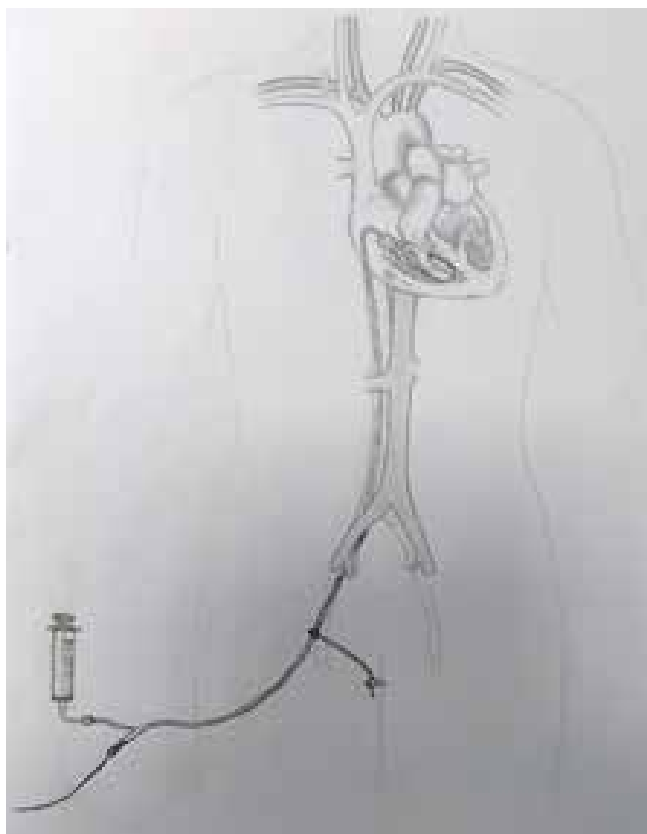


Рис. 3. Баллонная вальвулотомия протеза трикуспидального клапана (схема).

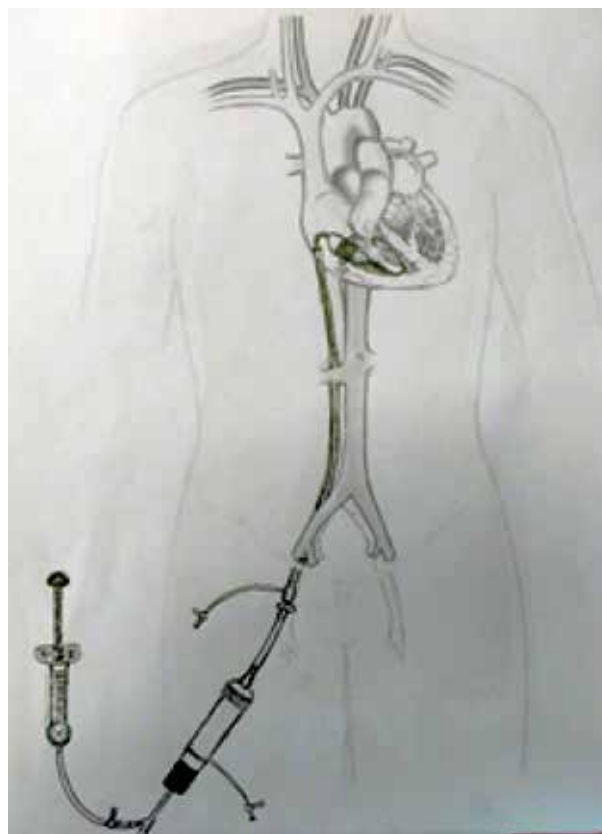


Рис. 4. Транскатетерная имплантация трикуспидального клапана по методике «клапан-в-клапан» (схема).

№ 1, 2, 3 составила 120 мин, длительность искусственной вентиляции легких менее 190 мин, объем кровопотери менее 100 мл. У пациентки № 4 длительность операции составила 360 мин. Процедура не требовала проведения высокочастотной стимуляции и введения йодсодержащего контрастного препарата.

Пребывание в отделении реанимации не превышало 20 часов. Нормализация среднего и пикового градиентов на ТК отмечена у всех пациентов после TVIV, уменьшение площади ПП — у 3, исчезновение признаков повышенного центрального венозного давления — у 2 пациентов. Средняя величина пикового

Таблица 3

## Некоторые показатели трансторакальной ЭхоКГ после операции

| Пациент | Камеры сердца               | Протез ТК (VIV)         |                 | СДЛА, мм рт.ст.      | Признаки повышения ЦВД** |
|---------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|
|         |                             | ГДп, мм рт.ст.          | ГДср, мм рт.ст. |                      |                          |
| № 1     | *ΔS ПП = 0 см <sup>2</sup>  | Edwards Sapien XT 26 мм |                 | па. среднее ДЛА = 47 | -                        |
|         |                             | 9                       | 6               |                      |                          |
| № 2     | ΔS ПП = -11 см <sup>2</sup> | Edwards Sapien XT 26 мм |                 | 20                   | -                        |
|         |                             | 10                      | 5               |                      |                          |
| № 3     | ΔS ПП = -4 см <sup>2</sup>  | Edwards Sapien XT 26 мм |                 | 25                   | +                        |
|         |                             | 8                       | 5               |                      |                          |
| № 4     | ΔS ПП = -2 см <sup>2</sup>  | Edwards Sapien XT 29 мм |                 | 43                   | +                        |
|         |                             | 13                      | 8               |                      |                          |

Примечание: \* — ΔS ПП, разница между площадью ПП после и до операции, \*\* — инспираторное спадение нижней полой вены менее 50%.

диастолического градиента снизилась с 20,4 мм рт.ст. до 10 мм рт.ст. Возраст и дооперационный статус пациентов не влияли на благоприятный исход вмешательства. В таблице 3 приведены результаты трансторакальной ЭхоКГ на 3 сутки после TVIV. На рисунке 5 представлена динамика пикового и среднего градиента на ТК.

Нормализация гемодинамических показателей закономерно транслировалась в клиническое улучшение — перед выпиской все больные имели ФК НК менее 3. После операции у 3 пациентов с исходными симптомами НК было отмечено увеличение переносимости физической нагрузки. На рисунке 6 отражена динамика результатов теста 6-минутной ходьбы до операции и через 5 суток.

У пациентки № 1 на 2 сутки после операции наблюдалась рентгенологическая картина интерстициального отека легких, обусловленная относительной гиперволемией малого круга кровообращения вследствие увеличения минутного объема правого желудочка после устранения тяжелого ТС. В клинической картине, напротив, отмечалось уменьшение интенсивности одышки в покое и при нагрузке. Диссонанс между клинической и рентгенологической динамикой объясняется тем, что одышка при ТС является следствием гипоперфузии легких с соответствующим нарушением нормального вентиляционно-перфузионного соотношения. Явления застоя в легких регрессировали на фоне диуретической терапии.

У пациентки № 4 на 4 день из-за нарастания порога стимуляции эпикардиального электрода установили левожелудочковый электрод через коронарный синус.

У трех пациентов (№ 1, 3, 4) имелась ФП, что независимо от имплантации клапана подразумевало назначение антикоагулянтной терапии. Пациентке № 1 с механическими протезами аортального и митрального клапана продолжили терапию варфарином с поддержанием целевых значений МНО 3,5-

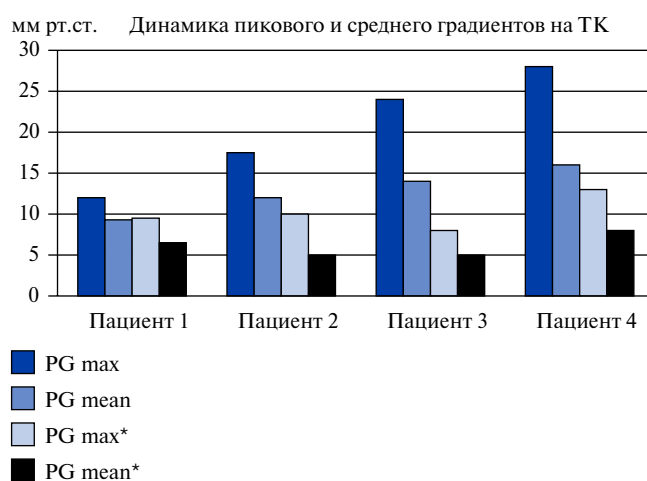


Рис. 5. Изменения диастолического градиента на трикуспидальном клапане. Примечание: \* — градиент на ТК после оперативного вмешательства.

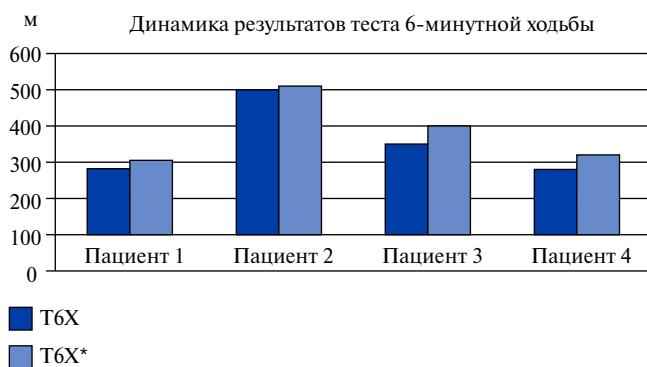


Рис. 6. Динамика теста 6-минутной ходьбы. Примечание: \* — результат теста 6-минутной ходьбы после операции.

4,0 [7]. У пациента № 3 с постоянной формой ФП, повторным инфекционным эндокардитом протезированного клапана в анамнезе также использовали варфарин с целевым МНО 2,0-3,0. Пациентке № 4 по причине низкой приверженности терапии варфарином назначили прямой ингибитор фактора Ха —



Рис. 7. Интраоперационная флуороскопия.

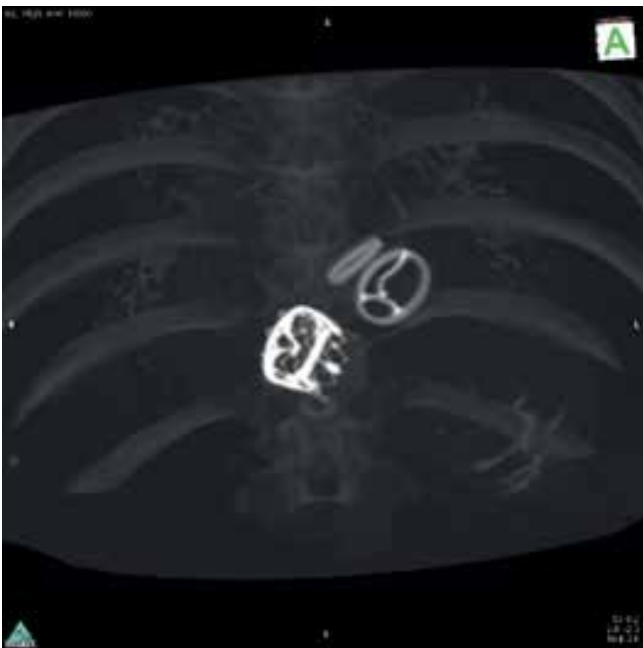


Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография пациентки № 1 после TVIV.

ривароксабан в дозе 20 мг/сут. Пациенту № 2 18 лет, без ФП, рекомендовали монотерапию аспирином в дозе 150 мг/сут. неопределенно долго — вариант медикаментозной терапии у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана при отсутствии показаний к двойной антиагрегантной или антикоагулянтной терапии [8].

### Обсуждение

Трикуспидальный стеноз (ТС) — порок сердца, при котором возникает затруднение тока крови

из правого предсердия в правый желудочек вследствие сужения правого атриовентрикулярного отверстия. Ключевым методом диагностики ТС является эхокардиография. Клиническая картина тяжелого ТС характеризуется развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Показанием для хирургического лечения является ТС тяжелой степени, ЭхоКГ-критериями которого считают средний диастолический градиент более 5 мм рт.ст. и площадь правого атриовентрикулярного отверстия менее 1 см<sup>2</sup> [9]. Эти же критерии применимы для определения показаний к репротезированию ТК.

В 2016г в России выполнено 2717 реконструктивных вмешательств ТК, 317 операций протезирования ТК, доля биопротезов составила 64% [10]. Не вызывает сомнений целесообразность использования биопротеза при хирургическом лечении пороков ТК (высокий риск тромбоза механического протеза), однако отрицательной стороной биопротезирования ТК является неизбежная со временем структурная дегенерация его створок с формированием стеноза и/или недостаточности. При этом послеоперационная летальность при репротезировании ТК, по данным разных авторов, колеблется от 13 до 46% [11].

Метод “клапан-в-клапан” представляется оптимальным для лечения структурной дегенерации биопротеза ТК у больных высокого риска. Опыт данных операций в мировой практике невелик [12]. С 2008г существует международный многоцентровой регистр TVIV, в который к 2015г были включены 156 пациентов с дисфункцией протезированного ТК. Средний возраст пациентов составлял 40 лет, у 71% НК 3-4 ФК. За время наблюдения (в среднем 13,3 мес.) умерли 22 пациента, у остальных выраженность НК уменьшилась до 1-2 ФК независимо от вида биопротеза [5].

Выбор транскатетерного протеза для метода “клапан-в-клапан” зависит от параметров хирургического биопротеза. На основании мультимодальных измерений *in vitro* был создан электронный каталог искусственных клапанов сердца, содержащий информацию о рентгеновском профиле протеза, основных геометрических характеристиках (диаметр, осевой размер, номинальная площадь отверстия), рекомендации по расположению транскатетерного клапана [13]. Надежная фиксация транскатетерного клапана осуществляется путем раздувания баллона высокого давления (до 8 атмосфер) с формированием “тали” на уровне кольца хирургического протеза (рис. 7, 8).

Выбор подходящего транскатетерного биопротеза в нашем наблюдении затрудняло отсутствие в указанном каталоге информации об отечественных биопротезах. Для определения должного размера использовали интраоперационный баллонный сайзинг, суть которого заключается в последовательных раздува-

ниях баллонов возрастающего размера в позиции ТК с оценкой наличия регургитации при раздутом баллоне. Аналогичной тактики при отсутствии достоверной информации о хирургическом биопротезе придерживаются и зарубежные коллеги [14].

Особый интерес в отношении хирургической тактики представляет пациентка № 4 с постоянной ЭКС. По нашему мнению, расположение эндокардиального электрода между каркасами двух протезов ТК может со временем привести к механическому повреждению его покрытия возникающими в ходе сердечного цикла силами трения, а также к дислокации электрода с риском последующего нарушения функций детекции и стимуляции. Во избежание этого перед TVIV мы удалили правожелудочковый электрод, предварительно наладив эпикардиальную ЭКС. При переходе к эндокардиальной стимуляции желудочковый электрод имплантировали через коронарный синус в левый желудочек во избежание взаимодействия с каркасом и створками транскатетерного биопротеза.

Вопрос медикаментозного сопровождения операции TVIV в практическом отношении нивелируется наличием у большинства пациентов ФП, которая является самостоятельным показанием к применению антикоагулянтов. Нерешенной остается проблема выбора препарата для пожизненной антикоагулянтной терапии (варфарин или прямые оральные антикоагулянты) после TVIV у больных с ФП без механического протеза в аортальной или митральной позиции. Оптимальный режим и продолжительность антитромботической терапии после TVIV у больных с синусовым ритмом в настоящее время находятся за пределами опыта доказательной медицины. У молодых пациентов обсуждается возможность

антиагрегантной монотерапии после TVIV. По данным многоцентрового регистра пациентов с аномалией Эбштейна, такая тактика использовалась у 75% больных моложе 19 лет [15].

### Заключение

TVIV представляет собой малоинвазивную альтернативу хирургическому репротезированию ТК. Результаты имеющихся к настоящему времени исследований, включая собственный опыт, свидетельствуют о том, что TVIV является эффективным и безопасным методом хирургической коррекции дисфункции биопротеза ТК у пациентов различной возрастной категории. Основным обстоятельством, ограничивающим более широкое использования TVIV, является недостаточное количество наблюдений и отсутствие данных об отдаленных результатах. В настоящее время наиболее оправданным представляется проведение данного вмешательства у категории пациентов высокого хирургического риска. Следует иметь в виду, что вне зависимости от формализованной оценки (например, по шкале Euroscore), пациенты, нуждающиеся в репротезировании ТК, ранее перенесли хотя бы одну операцию на открытом сердце, что повышает риск повторного кардиохирургического вмешательства. Для оценки долгосрочных результатов TVIV необходимы дальнейшие исследования.

**Конфликт интересов:** Имаев Т. Э. является клиническим специалистом компаний Edwards Lifescience, Medtronic; остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. Работа не имела дополнительных источников финансирования.

### Литература/References

1. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*. 2014;312:162-70. doi:10.1001/jama.2014.7246.
2. Имаев ТЕ, Комлев АЕ, Kolegaev AS, et al. Current state of the problem of transcatheter valve-in-valve replacement. *Consilium Medicum*. 2016;05:89-92. (In Russ.) Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике "клапан-в-клапан". *Consilium Medicum*. 2016;05:89-92.
3. Laule M, Stangl V, Sanad W, et al. Percutaneous transfemoral management of severe secondary tricuspid regurgitation with Edwards Sapien XT bioprosthesis: first-in-man experience. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1929-31. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.070.
4. Roberts PA, Boudjemline Y, Cheatham JP, et al. Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:117-22. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.044.
5. McElhinney DB, Cabalka AK, Aboulhosn JA, et al. Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve Implantation for the Treatment of Dysfunctional Surgical Bioprosthetic Valves: An International, Multicenter Registry Study. *Circulation*. 2016 Apr 19;133(16):1582-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019353.
6. Jegannathan R, Armstrong S, Al-Alao B, et al. The risk and outcomes of reoperative tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:119-24. doi:10.1016/j.athoracsurg.2012.08.058.
7. 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). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 42:1-44. doi:10.1093/ejcts/ezs455.
8. Ahmad Y, Demir O, Rajkumar C, et al. Optimal antiplatelet strategy after transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis. *Open Heart*. 2018;5:e000748. doi:10.1136/openhrt-2017-000748.
9. 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.
10. Bockeria LA, Gudkova RG, Milievskaya EB, et al. Cardiovascular surgery — 2016. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M.: A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. 2017. pp. 57-65. (In Russ.) Бокерия ЛА, Гудкова РГ, Милюевская ЕБ, и др. Сердечно-сосудистая хирургия — 2016. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева; 2017. сс. 57-65. ISBN 978-5-7982-0382-6.
11. Hanedan MO, Çiçekçiöğlu F, Aksöyek A, et al. Tricuspid Valve Replacement Through Right Thoracotomy has Better Outcomes in Redo Cases. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26:88-93. doi:10.1016/j.hlc.2016.05.118.
12. Vahl TP, Hahn RT, Moses JW, et al. Transcatheter Valve-in-Valve Implantation for Failing Bioprosthetic Tricuspid Valves: Completing the Quest. *Circulation*. 2016;133(16):1537-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022160.
13. Bapat V, Mydin I, Chadalavada S, et al. A guide to fluoroscopic identification and design of bioprosthetic valves: a reference for valve-in-valve procedure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81:853-61. doi:10.1002/ccd.24419.
14. Bapat V. Technical pitfalls and tips for the valve-in-valve procedure. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017;6(5):541-52. doi:10.2103/acs.2017.09.13.
15. Taggart NW, Cabalka AK. Outcomes of Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve Implantation in Patients With Ebstein Anomaly. *Am J Cardiol*. 2018 Jan 15;121(2):262-8. doi:10.1016/j.amjcard.2017.10.017.

## Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на состояние левожелудочково-артериального взаимодействия у больных ишемической кардиомиопатией

Мясоедова Е. И.<sup>1</sup>, Шварц Ю. Г.<sup>2</sup>, Полунина О. С.<sup>1</sup>, Воронина Л. П.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на показатели левожелудочково-артериального взаимодействия у больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП).

**Материал и методы.** Обследовано 130 пациентов с ИКМП и 42 пациента с ИКМП и ХОБЛ. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография на аппарате MyLab 70 (Италия) по общепринятой методике с последующим расчетом показателей левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) и энергетики левого желудочка (ЛЖ). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы "Statistica 12.0" (Stat Soft, Inc., США).

**Результаты.** Установлено, что для больных с изолированной ИКМП и в сочетании с ХОБЛ характерен функциональный дисбаланс между деятельностью ЛЖ и артериальной системой, о чем свидетельствует повышение индекса ЛЖАВ. Увеличение индекса ЛЖАВ преимущественно обусловлено недостаточным увеличением левожелудочковой жесткости, а не изменением эластических свойств артериальной системы, на что указывает выраженное снижение левожелудочкового эластанса ( $E_{LV}$ ) на фоне относительного постоянства артериального эластанса ( $E_A$ ). При этом, у пациентов с ИКМП и ХОБЛ выявлено статистически значимо более выраженное нарушение показателей ЛЖАВ и энергетики ЛЖ, чем при изолированной патологии.

**Заключение.** Наличие ХОБЛ у больных ИКМП позволяет рассматривать ее, как значимый отрицательно модифицирующий фактор, оказывающий негативное влияние на функциональное состояние ЛЖ и показатели ЛЖАВ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):38–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-38-43>

**Ключевые слова:** ишемическая кардиомиопатия, хроническая обструктивная болезнь легких, показатели левожелудочково-артериального взаимодействия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Мясоедова Е. И.\* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6820-733X, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4790-3920, Полунина О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-8299-6582, Воронина Л. П. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2395-745X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): k.kopnina@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, индекс ЛЖАВ — индекс левожелудочково-артериального взаимодействия, ЛЖ — левый желудочек, ИМ — инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,  $E_{LV}$  — левожелудочковый эластанс,  $E_A$  — артериальный эластанс, NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Рукопись получена 04.05.2018

Рецензия получена 23.07.2018

Принята к публикации 30.07.2018



## Influence of concomitant chronic obstructive pulmonary disease on left ventricular-arterial interaction in patients with ischemic cardiomyopathy

Myasoedova E. I.<sup>1</sup>, Schwarz Yu. G.<sup>2</sup>, Polunina O. S.<sup>1</sup>, Voronina L. P.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the influence of concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the parameters of left ventricular-arterial interaction in patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP).

**Material and methods.** We examined 130 patients with ICMP and 42 patients with ICMP and COPD. All patients underwent transthoracic echocardiography using the MyLab 70 (Italy) according standard method, followed by calculation of the left ventricular-arterial interaction and left ventricular (LV) energy. Statistical data processing was performed using the program "Statistica 12.0" (Stat Soft, Inc., USA).

**Results.** We found that patients with isolated ICMP and in combination with COPD often have a functional imbalance between the activity of LV and arterial system, as evidenced by an increase in the left ventricular-arterial interaction ratio. The increase in the left ventricular-arterial interaction ratio is due to an insufficient increase in left ventricular stiffness, but not a change in the elastic properties of the arterial system. This is indicated by a pronounced decrease in left ventricular elasticity against the background of the relative constancy of arterial elasticity. At the same time, in patients with ICMP and COPD we detected significantly more severe impairment in the parameters of left ventricular-arterial interaction and LV energy than in isolated pathology.

**Conclusion.** The presence of COPD in patients with ICMP allows us to consider it as a significant negatively modifying factor that has a negative impact on the functionality of LV and parameters of left ventricular-arterial interaction.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):38–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-38-43>

**Key words:** ischemic cardiomyopathy, chronic obstructive pulmonary disease, left ventricular-arterial interaction parameters.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan; <sup>2</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Myasoedova E. I. ORCID: 0000-0001-6820-733X, Schwarz Yu. G. ORCID: 0000-0003-4790-3920, Polunina O. S. ORCID: 0000-0001-8299-6582, Voronina L. P. ORCID: 0000-0002-2395-745X.

Received: 04.05.2018 Revision Received: 23.07.2018 Accepted: 30.07.2018

В настоящее время сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является одним из частых кардиореспираторных коморбидных состояний в клинике внутренних болезней и предметом конструктивного взаимодействия врачей различных специальностей. Среди больных ИБС распространенность ХОБЛ достигает 40-61,7%, а различные формы ИБС выявляются у 20-47,5% пациентов с ХОБЛ [1, 2]. Накопленный клинический опыт и результаты исследований говорят о том, что ассоциация данных заболеваний является неслучайной — существует ряд общих факторов риска и звеньев патогенеза, влияющих на их совместное развитие и усугубление течения [3-5].

Одна из наиболее тяжелых форм ИБС — ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), для которой характерна дилатация и дисфункция преимущественно левых отделов сердца, а также хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с неуклонно прогрессирующим характером течения [6, 7]. Современная изолированная медикаментозная терапия этой патологии имеет неудовлетворительные результаты. Пятилетняя летальность таких больных после установки диагноза составляет 60% для мужчин и 45% для женщин. Хирургические методы лечения ИКМП также представляют сложную клиническую и социально-экономическую проблему [8-10]. Все это определяет необходимость уточнения механизмов и факторов, способствующих развитию и прогрессированию этого заболевания.

Несмотря то, что особенности ремоделирования правых отделов сердца у больных ХОБЛ достаточно хорошо освещены в современной литературе [11, 12], исследования, направленные на оценку структурно-функциональной адаптации левых отделов сердца к этим изменениям при сочетании различных форм ИБС с ХОБЛ немногочисленны и не дают исчерпывающей информации о данных процессах [3, 4], что определяет актуальность разностороннего изучения этих механизмов.

Одним из современных подходов к оценке структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы является изучение левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ). Этот показатель исследовался многими учеными, но наиболее простая модель расчета была предложена Sunagawa K, et al. Согласно этой модели, показатель ЛЖАВ ( $E_A/E_{LV}$ ) описывается, как соотношение эффективного артериального эластанса ( $E_A$ ) к конечно-систолическому эластансу левого желудочка (ЛЖ) ( $E_{LV}$ ), представление о которых дает петля взаимосвязи “давление-объем”. При этом  $E_A$  рассматривается как независимый от нагрузки индекс сокращения ЛЖ, но он зависит и от геометрических и биохимических свойств левого желудочка, а  $E_{LV}$  является интегральным показателем и отражает статический и пульсативный компоненты артериальной нагрузки [13, 14]. С использованием

данной модели исследователи оценивают ЛЖАВ у здоровых людей, у пожилых, при сердечной недостаточности, заболеваниях клапанов сердца, ИБС, артериальной гипертензии и сахарном диабете [15-18]. Тем не менее, исследования ЛЖАВ при сочетании ИКМП с ХОБЛ в доступной литературе не представлены.

Цель: оценить влияние сопутствующей ХОБЛ на показатели ЛЖАВ у больных ИКМП.

### Материал и методы

Выборка и обследование больных для данного одномоментного исследования проводились на базе кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ Астраханской области “Городская клиническая больница № 4 имени В. И. Ленина”. В соответствии с целью исследования были сформированы следующие группы:

— 130 больных с ишемической кардиомиопатией (ИКМП).

Критерии включения:

- 1) Q-образующий инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе (подтвержденный документально),
- 2) наличие систолической дисфункции миокарда левого желудочка (ФВ ЛЖ (Simpson) <40%),
- 3) дилатация ЛЖ (конечный диастолический объем ЛЖ  $\geq 180$  мл),
- 4) наличие симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2-4 функциональный класс (ФК) согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA),
- 5) стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарной ангиографии.

— 42 пациента с ИКМП и ХОБЛ (ИКМП+ХОБЛ).

Критерии включения:

- 1) Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально),
- 2) наличие систолической дисфункции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) <40%),
- 3) дилатация ЛЖ (конечный диастолический объем ЛЖ  $\geq 180$  мл),
- 4) наличие симптомов ХСН 2-4 ФК по NYHA,
- 5) стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарной ангиографии,
- 6) сопутствующий диагноз ХОБЛ II-III стадии с хронической дыхательной недостаточностью не выше II.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ (менее 6 мес. до начала исследования), кардиохирургическое лечение в анамнезе (в том числе, стентирование и шунтирование коронарных артерий), протезированные клапаны сердца, врожденные пороки сердца, острые цереброваскулярные события давностью менее 6 мес., острые инфекционные и воспалительные про-

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов  
в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ (Me, P<sub>5</sub>, P<sub>95</sub>)**

| Показатель                                                     | ИКМП<br>n=130     | ИКМП+ХОБЛ<br>n=42                          |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|
| Возраст, годы                                                  | 55,5 [43; 63]     | 54,8 [41; 63]<br>p <sub>1</sub> >1         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                         | 31,6 [22,9; 45,9] | 31,3 [28,0; 49,7]<br>p <sub>1</sub> =0,156 |
| Длительность симптомов ИБС, годы                               | 4,9 [2; 13]       | 5,1 [3; 12]<br>p <sub>1</sub> >1           |
| Длительность симптомов ХСН, годы                               | 2,8 [1; 6]        | 2,7 [1; 5]<br>p <sub>1</sub> >1            |
| ФК ХСН (по NYHA)                                               |                   |                                            |
| 2, n (%)                                                       | 21 (16%)          | 6 (14%)                                    |
| 3, n (%)                                                       | 88 (68%)          | 28 (67%)                                   |
| 4, n (%)                                                       | 21 (16%)          | 8 (19%)                                    |
| 6-минутный тест ходьбы, м                                      | 169 [38; 368]     | 158 [41; 349]<br>p <sub>1</sub> >1         |
| ШОКС, баллы                                                    | 9,19 [4; 15]      | 9,46 [5; 14]<br>p <sub>1</sub> >1          |
| Длительность АГ в анамнезе, годы                               | 14,1 [3; 25]      | 13,3 [2; 25]<br>p <sub>1</sub> >1          |
| Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.                 | 98,5 [80; 130]    | 95,3 [80; 125]<br>p <sub>1</sub> >1        |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.                | 65,8 [60; 80]     | 67,2 [60; 80]<br>p <sub>1</sub> >1         |
| Курение на момент исследования, n (%) / анамнез курения, n (%) | 82 (63%)/8 (6%)   | 37 (88%)/5 (12%)                           |
| Индекс курящего человека (пачка/лет)                           | 24,3 [12; 32]     | 36,4 [22; 48]<br>p <sub>1</sub> <0,001     |

**Примечание:** p<sub>1</sub> — уровень статистической значимости различий с группой больных с ИКМП.

цессы и/или хронические воспалительные процессы в стадии обострения, заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, эндокринная патология (декомпенсация сахарного диабета 2 типа, сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов), заболевания почек с нарушением их функций — развитие признаков почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации — 60 мл/мин); заболевания печени с нарушением ее функций — развитие признаков печеночной недостаточности (повышение уровня печеночных ферментов в 3 раза и более), аутоиммунные заболевания и коллагенозы, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 мес., психические расстройства.

Контрольную группу составили 50 соматически здоровых лиц.

Клиническая характеристика больных приведена в таблице 1.

Диагноз ИБС выставляли на основании клинических рекомендаций “Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца” Министерства здравоохранения Российской Федерации (2013) и формулировали по Международной классификации болезней (X пересмотра) [19]. Диагноз ХСН уста-

навливали в соответствии с принципами диагностики ХСН, изложенными в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2013г) [20]. Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливались по рекомендациям, представленным программой “Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких” (GOLD, 2014) [21].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВО “Астраханская государственная медицинская академия” Минздрава России протокол № 11 от 6.11.2014г. Все пациенты получили полную информацию об исследовании и дали осознанное письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Трансторакальная эхокардиография проводилась на аппарате MyLab 70 (Италия) по общепринятой методике. Индекс ЛЖАВ ( $E_A/E_{LV}$ ) рассчитывали по отношению артериального ( $E_A$ ) и левожелудочкового эластансов ( $E_{LV}$ ), оцененных в покое.  $E_A$  оценивали при эхокардиографии как отношение конечного систолического давления к ударному объему левого желудочка. Конечное систолическое давление рассчитывали как  $0,9 \times$  систолическое артериальное давление в плечевой артерии во время выполнения эхокардиографии.  $E_{LV}$  рассчитывали как отношение конечного систолического давления к конечному систолическому объему. Энергетику ЛЖ описывали следующими параметрами:

— внешняя работа ЛЖ (работа ЛЖ по выбросу, кинетическая энергия) (stroke work — SW): SW=конечное систолическое давление×ударный объем ЛЖ;

— потенциальная энергия (potential energy — PE): PE=(конечное систолическое давление×конечный систолический объем ЛЖ)/2-(конечное диастолическое давление×конечный систолический объем ЛЖ КСО)/4;

— область давление-объем (pressure-volume area — PVA) PVA=SW+PE;

— механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA) [15].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы “Statistica 12.0” (Stat Soft Inc., США). Проверку нормальности распределения полученных результатов проводили с помощью статистического критерия — теста Колмогорова-Смирнова. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уро-

Таблица 2

Показатели ЛЖАВ в группах больных ИКМП и ИКМП+ХОБЛ (Me, P<sub>5</sub>, P<sub>95</sub>)

| Показатель                                        | Контроль<br>n=50  | ИКМП<br>n=130                               | ИКМП+ХОБЛ                                                            |                                                                                                |
|---------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                   |                                             | ИКМП+ХОБЛ II стадия<br>n=23                                          | ИКМП+ХОБЛ III стадия<br>n=19                                                                   |
| E <sub>A</sub> , мм рт.ст./мл                     | 2,13 [1,85; 2,18] | 1,74 [1,26; 2,48]<br>p <sub>1</sub> =0,681  | 1,76 [1,22; 2,31]<br>p <sub>1</sub> =0,582,<br>p <sub>2</sub> =1,428 | 1,82 [1,38; 2,63]<br>p <sub>1</sub> =0,769,<br>p <sub>2</sub> =0,084,<br>p <sub>3</sub> =0,073 |
| E <sub>LV</sub> , мм рт.ст./мл                    | 2,07 [1,77; 2,06] | 0,84 [0,35; 1,38]<br>p <sub>1</sub> <0,001  | 0,81 [0,34; 1,40]<br>p <sub>1</sub> <0,001,<br>p <sub>2</sub> =0,745 | 0,73 [0,32; 1,18]<br>p <sub>1</sub> <0,001,<br>p <sub>2</sub> =0,038,<br>p <sub>3</sub> =0,043 |
| Индекс ЛЖАВ<br>(E <sub>A</sub> /E <sub>LV</sub> ) | 0,64 [0,56; 1,02] | 2,51 [1,18; 5,00]<br>p <sub>1</sub> <0,001, | 2,53 [1,21; 5,31]<br>p <sub>1</sub> <0,001,<br>p <sub>2</sub> =0,694 | 2,87 [1,54; 5,68]<br>p <sub>1</sub> <0,001,<br>p <sub>2</sub> =0,027,<br>p <sub>3</sub> =0,031 |

**Примечание:** p<sub>1</sub> — уровень статистической значимости различий с группой контроля, p<sub>2</sub> — уровень статистической значимости различий с группой больных ИКМП, p<sub>3</sub> — уровень статистической значимости различий с группой больных ИКМП+ХОБЛ II стадия.

вень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты

Как демонстрируют представленные в таблице 2 данные, в группе контроля показатели индекса ЛЖАВ составили 0,64 [0,56; 1,02], что согласуется с референсными значениями, представленными в литературе [15].

В группе пациентов с изолированной ИКМП индекс ЛЖАВ составил 2,51 [1,18; 5,00], что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Изменение этого показателя определялось снижением E<sub>LV</sub>, который был статистически значимо меньше, чем в группе контроля (p<0,001), а не увеличением E<sub>A</sub>, который статистически значимо не отличался от показателей в контрольной группе (p=0,681). Полученные данные говорят о том, что для ИКМП характерно значимое нарушение насосной функции ЛЖ на фоне мало выраженного ремоделирования артериальной системы.

Для выявления возможной зависимости изменения показателей ЛЖАВ от тяжести ХОБЛ в нашем исследовании больные в группе ИКМП+ХОБЛ были разделены на две подгруппы, в зависимости от стадии сопутствующего заболевания (табл. 2).

В подгруппах пациентов ИКМП+ХОБЛ II стадия и ИКМП+ХОБЛ III стадия значения показателя E<sub>A</sub>, отражающего артериальный компонент периферического сосудистого сопротивления, также статистически значимо не отличались от его значения в контрольной группе (p=0,582 и p=0,769, соответственно). Тем не менее, определена тенденция повышения этого показателя в группе больных ИКМП+ХОБЛ относительно пациентов группы ИКМП, что может быть связано с более выраженным уменьшением эластических свойств аорты и эндотелиальной дисфункцией при сочетании двух патологий.

Показатель E<sub>LV</sub> во всех исследуемых группах был статистически значимо ниже контрольных значений. В то же время, в группе пациентов ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия он статистически значимо не различался (p=0,745), а в подгруппе ИКМП+ХОБЛ III стадия был статистически значимо ниже, чем в группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия (p=0,038 и p=0,043, соответственно). То есть, у пациентов подгруппы ИКМП+ХОБЛ III стадия ЛЖ характеризовался наименьшей ригидностью.

Значение индекса ЛЖАВ во всех исследуемых группах было статистически значимо выше контрольных значений, что говорит о снижении эффективности сердечной деятельности при изучаемой патологии. При этом, показатель индекса ЛЖАВ в группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия статистически значимо не различались (p=0,694), а в подгруппе ИКМП+ХОБЛ III стадия был статистически значимо выше, чем в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ II стадия (p=0,027 и p=0,031, соответственно).

Помимо оценки E<sub>A</sub>, E<sub>LV</sub> и их соотношения мы произвели расчеты показателей позволяющих описать энергетику ЛЖ и произвели их сравнительную оценку в исследуемых группах.

Представленные на рисунке 1 данные демонстрируют, что показатель потенциальной энергии, накопленной в стенке ЛЖ к концу систолы, в группе пациентов с ИКМП+ХОБЛ III стадия составил 3853,05 [2346,29; 6072,51] мм рт.ст.\*мл и были статистически значимо выше, чем в группе больных ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия (p=0,044 и p=0,037, соответственно). В группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия изучаемый показатель статистически значимо не различался (3402,94 [1965,65; 5117,85] мм рт.ст.\*мл и 3586,42 [1898,14; 5310,27] мм рт.ст.\*мл, соответственно, p>0,05). При этом показатели полезной работы ЛЖ, т.е. его внеш-

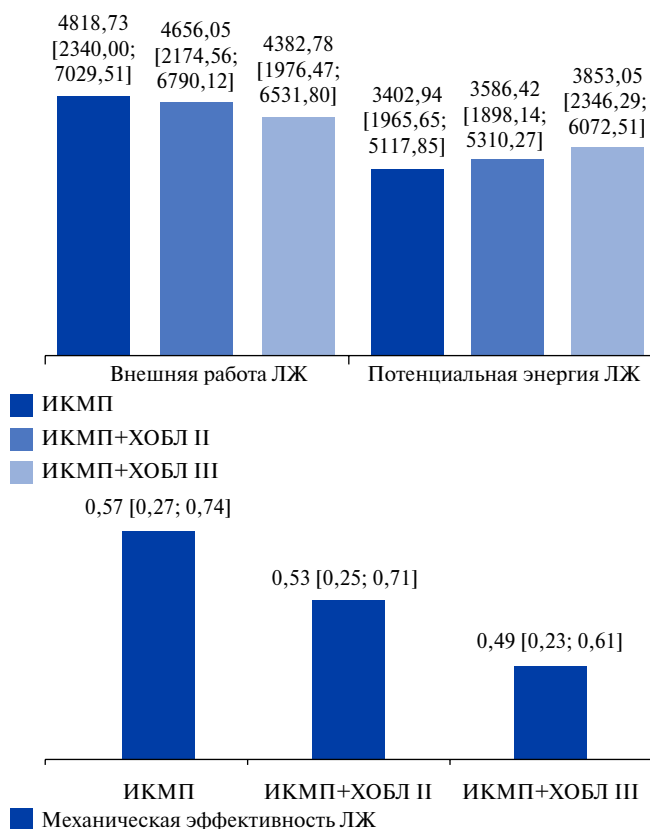


Рис. 1. Показатели эффективности работы левого желудочка в группе больных ИКМП и подгруппах ИКМП+ХОБЛ (Me, P<sub>5</sub>, P<sub>95</sub>).

ней работы и механической эффективности, в подгруппе больных ИКМП+ХОБЛ III стадия были статистически значимо ниже, чем в группе больных ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия (4382,78 [1976,47; 6531,80] мм рт.ст.\*мл, 4818,73 [2340,00; 7029,51] мм рт.ст.\*мл и 4656,05 [2174,56; 6790,12] мм рт.ст.\*мл, соответственно,  $p=0,032$  и  $p=0,039$ , соответственно; 0,49 [0,23; 0,61]%, 0,57 [0,27; 0,74]% и 0,53 [0,25; 0,71]%, соответственно,  $p=0,038$  и  $p=0,041$ , соответственно). Указанные показатели не имели статистически значимых различий в группе больных ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия.

Сопоставление параметров энергетики ЛЖ в исследуемых группах также указывает на то, что при наличии сопутствующей патологии — ХОБЛ — у больных ИКМП снижается эффективность ЛЖ.

### Обсуждение

В последние годы появляется все больше данных о том, что для понимания функционирования ЛЖ (обеспечение давления и потока выброса) необходимо не только исследование характеристик собственно ЛЖ, но и модулирующего влияния артериальной системы на его структурно-функциональное состояние [13, 14]. Мы в своей работе, согласно концепции ЛЖАВ и при помощи соответствующих расчетов, произвели неинвазивную оценку индекса ЛЖАВ и входящих

в него показателей (желудочкового и артериального эластансов) в обеих группах пациентов.

В группах пациентов с изолированной ИКМП и в сочетании с ХОБЛ нами установлено выраженное повышение индекса ЛЖАВ, что говорит о неэффективной работе сердца и функциональном несоответствии между ЛЖ и артериальной системой. Причем это несоответствие, в основном, обусловлено изменениями свойств ЛЖ по сравнению с характеристиками артерий, на что указывает диспропорциональное снижение показателя  $E_{lv}$  относительно показателя  $E_A$ .

Схожие тенденции изменения индекса ЛЖАВ и его компонентов выявлены другими исследователями у пациентов с артериальной гипертензией и компенсированной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ [22] и у больных с ишемической и (или) постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с ХСН [16].

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по изучаемым показателям между пациентами с ИКМП и ИКМП+ХОБЛ II стадия можно, с одной стороны, объяснить малочисленностью и особенностями обследованной выборки, а с другой стороны, обращает на себя внимание тенденция к их некоторому ухудшению в подгруппе с ИКМП+ХОБЛ II стадия в сравнении с группой пациентов с ИКМП. Можно предположить, что при отсутствии выраженных структурных изменений сердечной мышцы на начальных стадиях ХОБЛ наличие гипоксии и гипоксемии все же оказывает отрицательное влияние на функциональное состояние миокарда [11, 12, 23] и, как следствие, приводит к снижению эффективности ЛЖАВ.

Выявленное у пациентов с ИКМП и тяжелой стадией ХОБЛ выраженное нарушение показателей ЛЖАВ можно объяснить усугублением структурно-функциональной перестройки ЛЖ на фоне ремоделирования правых отделов сердца, характерных для ХОБЛ (функционально невыгодная деформация ЛЖ за счет смещения межжелудочковой перегородки на фоне гипертрофии и дилатации правого желудочка при формировании легочного сердца; легочной гипертензии; повышения внутригрудного давления), и, кроме этого, особенностями перестройки миокарда на тканевом уровне. Согласно литературным данным, гипоксия при бронхообструктивной патологии препятствует гипертрофии кардиомиоцитов, что в сочетании с процессами деструкции внеклеточного матрикса может снижать функциональные и резервные возможности ЛЖ [23-25].

### Заключение

Для больных ИКМП характерен функциональный дисбаланс между деятельностью ЛЖ и артериальной системой, о чем свидетельствует повышение индекса ЛЖАВ. Увеличение этого индекса преимущественно обусловлено недостаточным увеличением

левожелудочковой жесткости, а не изменением эластических свойств артериальной системы, на что указывает выраженное снижение  $E_{LV}$  на фоне относительного постоянства  $E_A$ . Наличие ХОБЛ у больных ИКМП позволяет рассматривать ее, как значимый отрицательно модифицирующий фактор, оказываю-

щий негативное влияние на функциональное состояние ЛЖ и ЛЖАВ.

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

## Литература/References

- Korrey LL, Lebedev TYu, Efremova OA. The problem of polymorbidity in the combination of chronic obstructive pulmonary disease and some cardiovascular diseases. Belgorod State University Scientific Bulletin. 2013;4(147):12-7. (In Russ.) Копейка Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2013;4(147):12-17.
- Mullerova H, Agusti A, Erqou S, et al. Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review. Chest. 2013;144:1163-78. doi:10.1378/chest.12-2847.
- Gurevich MA, Dolgova EV, Kuzmenko NAH. Chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and coronary heart disease: features of pathogenesis, clinical picture and therapy. Russkij medicinskij zhurnal. 2016;16(24):1098-102. (In Russ.) Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины и терапии. Русский медицинский журнал. 2016;16(24):1098-102.
- Gainetdinova VV, Bakirov AB, Kalimullin DH, et al. The combination of COPD with cardiovascular diseases: clinical features, respiratory function and the structural-functional state of the heart. Occupation health and human ecology. 2016;1:51-61. (In Russ.) Гайнетдинова В.В., Бакиров А.Б., Калимуллин Д.Х. и др. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца. Медицина труда и экология человека. 2016;1:51-61.
- Chuchalin AG, Kucenko MA. The paradigm of comorbidity: entropia COPD and coronary artery disease. Russkij medicinskij zhurnal. 2014;5:389-92. (In Russ.) Чучалин А.Г., Куценко М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Русский медицинский журнал. 2014;5:389-92.
- Moiseev VS, Kiyakbaev GK. Cardiomyopathy and myocarditis. M.: GE'OTAR. 2013:352. (In Russ.) Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: ГЭОТАР. 2013: 352. ISBN 978-5-9704-1973-1.
- Samko AN, Merkulov EN, Mironov VM, Filatov DN. Coronary angioplasty and stenting in patients with ischemic cardiomyopathy. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2014;3:20-3. (In Russ.) Самко А.Н., Меркулов Е.Н., Миронов В.М., Филатов Д.Н. Коронарная ангиопластика и стентирование у больных ишемической кардиомиопатией. Вестник рентгенологии и радиологии. 2014;3:20-3.
- Ursulenko VI, Jacob LV. Ischemic cardiomyopathy: immediate and long-term results of surgical and medical treatment. Serdce i sosudy. 2012;4(40):33-40. (In Russ.) Урсулenco В.И., Якоб Л.В. Ишемическая кардиомиопатия: непосредственные и отдаленные результаты хирургического и медикаментозного лечения. Сердце и сосуды. 2012;4(40):33-40.
- Aleksandrova EA, Pryakhin AS, Andreev SL, et al. Ergospirometry in clinical practice in patients with surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2016;2(31):71-5. (In Russ.) Александрова Е.А., Пряхин А.С., Андреев С.Л. и др. Эргоспирометрия в клинической практике у пациентов при хирургическом лечении ишемической кардиомиопатии. Сибирский медицинский журнал. 2016;2(31):71-5.
- Gulya MO, Zavadovsky KV, Andreev SL, et al. Perfusion-metabolic myocardial scintigraphy in prognosis of left ventricular remodeling after complex surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. Kardiologia. 2017;10(57):56-64. (In Russ.) Гуля М.О., Завадовский К.В., Андреев С.Л. и др. Перфузионно-метаболическая скintiграфия миокарда в прогнозе ремоделирования левого желудочка после комплексного хирургического лечения ишемической кардиомиопатии. Кардиология. 2017;10(57):56-64. doi:10.18087/cardio.2017.10.10032.
- Zhuk OA, Titova ON, Kuzubova NA, et al. Structural, functional and electrophysiological features of cardiac remodeling in patients with COPD, affecting the severity of the disease. Russian Heart Journal. 2017;1(16):20-5. (In Russ.) Жук О.А., Титова О.Н., Кузубова Н.А. и др. Структурно-функциональные и электрофизиологические особенности ремоделирования камер сердца у пациентов с ХОБЛ, влияющие на тяжесть течения заболевания. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;1(16):20-5.
- Akramova EG. The clinical value of the study of the heart in patients with COPD. Russian Journal of Cardiology. 2012;17(1):41-7. (In Russ.) Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца при ХОБЛ. Российский кардиологический журнал. 2012;1(93):41-7.
- Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: invasive and noninvasive assessment. Artery Res. 2013;7:2-14. doi:10.1016/j.artres.
- Guarracino F, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventricular-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. Critical Care. 2013;17:213-20. doi:10.1186/cc12522.
- Kobalava ZHD, Kotovskaja JuV, Bogomaz AV. New methods for assessing subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension. Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii. 2016;3(12):317-24. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Богомаз А.В. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;3(12):317-24. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324.
- Ky B, French B, May Khan A, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2013;62:1165-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.085.
- Saba PS, Cameli M, Casalnuovo G, et al. Ventricular-vascular coupling in hypertension: methodological considerations and clinical implications. J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). 2014;15(11):773-87. doi:10.2459/JCM.0000000000000146.
- Mahamat IK, Medvedev DA, Efimova VP, et al. Morphofunctional features of the left ventricle and left ventricular-arterial interaction in young people with type 1 diabetes. Trudnyj pacient. 2017;4-5(15):12-7. (In Russ.) Махамет И.К., Медведев Д.А., Ефимова В.П. и др. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа. Трудный пациент. 2017;4-5(15):12-7.
- Karpov JuA. Diagnosis and treatment of chronic coronary artery disease. Kardiologicheskij vestnik. 2015;3(10):3-33. (In Russ.) Карпов Ю.А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Кардиологический вестник. 2015;3(10):3-33.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations PRAS cardiology and internal medicine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Journal of Cardiac Failure. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379-472.
- Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR, et al. Russian respiratory society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologija. 2014;3:15-54. (In Russ.) Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014;3:15-54. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
- Goncharov I, Akhmetov R, Alexandria L. Ventricular-arterial coupling and arterial stiffness in hypertensive subjects with diastolic heart failure. Eur Heart J. 2012;33:799.
- Shapovalova TG, Shelobanova NV, Volkova MV, et al. Features of heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with coronary heart disease. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2009;3(5):352-5. (In Russ.) Шаповалова Т.Г., Шелобанова Н.В., Волкова М.В. и др. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;3(5):352-5.
- Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Clinical features of manifestations of myocardial ischemia in patients with stable angina in combination with chronic obstructive pulmonary disease. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2017;6(24):48-53. (In Russ.) Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;6(24):48-53. doi:10.25207/1608-6228-2017-24-6-48-53.
- Nekrasov AA, Mel'nichenko OV, Kruglova IS. Heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Medicinskij al'manah. 2011;3:112-5. (In Russ.) Некрасов А.А., Мельниченко О.В., Круглова И.С. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский альманах. 2011;3:112-5.

## Взаимосвязь параметров микроциркуляции бульбарной конъюнктивы и коронарной ангиографии при ишемической болезни сердца

Корнеева Н. В.<sup>1</sup>, Сиротин Б. З.<sup>1</sup>, Бондарь Н. В.<sup>2</sup>, Рудман В. Я.<sup>3</sup>

**Цель.** Выявление взаимосвязей параметров микроциркуляции, полученных с помощью метода видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы (ВБМСК) и коронарной ангиографии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материал и методы.** 56 пациентам, поступившим в кардиологические отделения Краевой клинической больницы № 2 г. Хабаровска с ОКС была проведена коронарная ангиография (КАГ) и на 7-10 день госпитализации исследована микроциркуляция методом ВБМСК. Перед включением в исследование у всех было получено письменное информированное согласие. Проведено сопоставление параметров микро- и макроциркуляции методами парных и канонических корреляций.

**Результаты.** Выявлены множественные парные положительные и отрицательные корреляционные связи средней силы между параметрами микроциркуляторного русла и микроциркуляции (артериоло-веноулярный коэффициент (ABK), количество капилляров на 1 мм<sup>2</sup> поверхности конъюнктивы, распространенность внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) в зоне угла глаза, центральной, переходной и перилимбальной областях конъюнктивы) и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). Методом канонических корреляций, сопоставляя группы выявленных признаков, характеризующих микро- и макроциркуляцию, выявлена сильная ( $r=0,71$ ), положительная статистически значимая ( $p=0,0256$ ) корреляция.

**Заключение.** Определены параметры ВБМСК, которые могут быть использованы в качестве неинвазивного скрининга амбулаторных пациентов для выявления лиц с высокой степенью поражения атеросклерозом коронарного русла, это ABK, количество капилляров на 1 мм<sup>2</sup> поверхности конъюнктивы, распространенность ВСАЭ в зоне угла, центральной, переходной и перилимбальной областях бульбарной конъюнктивы и количество зон конъюнктивы с выявленной ВСАЭ. При низких значениях ABK (0,2-0,3), редукции капиллярного русла (уменьшении количества капилляров менее 4 ед./мм<sup>2</sup> поверхности конъюнктивы) и распространенной ВСАЭ в трех и четырех областях бульбарной конъюнктивы по результатам ВБМСК, следует рекомендовать пациентам проведение КАГ в связи с предполагаемым выраженным и распространенным атеросклерозом КА и высоким риском осложненного течения ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, видеобиомикроскопия бульбарной конъюнктивы, коронарная ангиография, коронарный атеросклероз, острый коронарный синдром, канонические корреляции.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск; <sup>2</sup>ФГБУ Федеральный Центр Сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Хабаровск; <sup>3</sup>КГБУЗ Краевая Клиническая Больница № 2 Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия.

Корнеева Н. В.\* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9878-180X, Сиротин Б. З. — д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, почетный профессор ДВГМУ, ORCID: 0000-0001-9158-2242, Бондарь Н. В. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-1780-5940, Рудман В. Я. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8438-8492.

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

Gladkova1982@mail.ru

ВБМСК — видеобиомикроскопия конъюнктивы, ABK — артериоло-веноулярный коэффициент, ВСАЭ — внутрисосудистая агрегация эритроцитов, МЦР — микроциркуляторное русло, МЦ — микроциркуляция, КАГ — коронарная ангиография, КА — коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

Рукопись получена 03.07.2018

Рецензия получена 05.09.2018

Принята к публикации 20.09.2018



Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):44–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-44-52>

## The relationship of microcirculation parameters of the bulbar conjunctiva and coronary angiography in patients with coronary artery disease

Korneeva N. V.<sup>1</sup>, Syrotyin B. Z.<sup>1</sup>, Bondar N. V.<sup>2</sup>, Rudman V. Ya.<sup>3</sup>

**Aim.** To identify the associations between microcirculation parameters obtained using the method of bulbar conjunctiva videobiomicroscopy and coronary angiography in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** Fifty six patients with ACS underwent coronary angiography (CAG) and on days 7-10 of hospitalization — bulbar conjunctiva videobiomicroscopy. A comparison of micro- and macrocirculation parameters by methods of pair and canonical correlations has been carried out.

**Results.** Multiple positive and negative correlations of the average force between microcirculation parameters (arteriolar-venular ratio (AVR), capillary number per 1 mm<sup>2</sup> of conjunctival surface, intravascular erythrocyte aggregation in the eye corner) conjunctival areas) and severity of coronary sclerosis. By the method of canonical correlations, strong ( $r=0,71$ ), positive statistically significant ( $p=0,0256$ ) correlation was observed.

**Conclusion.** Bulbar conjunctiva videobiomicroscopy can be used as non-invasive screening to identify individuals with a high risk of coronary sclerosis. Thus, the following parameters can be used: AVR, capillary number per 1 mm<sup>2</sup> of conjunctival

surface, intravascular erythrocyte aggregation in the eye corner and the number of conjunctival areas with identified intravascular erythrocyte aggregation. In case of low AVR values (0,2-0,3), reduction of the capillary bloodflow (reducing of the capillary number less than 4 units/mm<sup>2</sup> of the conjunctival surface) and widespread intravascular erythrocyte aggregation in three and four areas of the bulbar conjunctiva, patients should undergo CAG because of high risk of coronary atherosclerosis.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):44–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-44-52>

**Key words:** microcirculation, bulbar conjunctiva videobiomicroscopy, coronary angiography, coronary atherosclerosis, acute coronary syndrome, canonical correlations.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk; <sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Khabarovsk; <sup>3</sup>Regional Clinical Hospital № 2, Khabarovsk, Russia.

Korneeva N.V. ORCID: 0000-0001-9878-180X, Syrotin B.Z. ORCID: 0000-0001-9158-2242, Bondar N.V. ORCID: 0000-0003-1780-5940, Rudman V.Ya. ORCID: 0000-0001-8438-8492.

Диагностике атеросклероза эпикардиальных коронарных артерий (КА) как основной причине ишемической болезни сердца (ИБС) в настоящее время уделяется большое внимание. Это связано с возможностью эффективной коррекции выявленных изменений в КА на ранних стадиях, осуществляя первичную и вторичную профилактику тяжелых и осложненных форм ИБС, являющихся ведущей причиной заболеваемости и смертности в развитых странах мира, в том числе, в России [1]. Золотым стандартом диагностики коронарного атеросклероза в настоящее время является селективная коронарная ангиография (КАГ). Несмотря на имеющиеся преимущества КАГ, она имеет ряд ограничений: строгие показания для ее проведения делают невозможным использования КАГ в качестве скрининга. Имеются риски осложнений, связанные с техникой проведения процедуры, использование контрастного вещества во время исследования не исключает аллергических реакций и контраст-индуцированной нефропатии в 1-2% случаев [2], играют роль дороговизна метода и отказ пациента.

В последние годы внимание ряда исследователей привлечено к поискам взаимосвязей между лабораторными параметрами и результатами различных неинвазивных методов с данными КАГ с целью разработки диагностических алгоритмов, позволяющих с высокой долей вероятности предполагать поражение КА атеросклеротическим процессом [3-6]. В набор диагностических процедур включены доступные на амбулаторном этапе методы, которые можно использовать среди пациентов групп риска для разработки эффективных профилактических мер и определения дальнейшей тактики ведения.

Конъюнктивальная микроскопия (видеобиомикроскопия конъюнктивы — ВБМСК) является прямым, неинвазивным методом, позволяющим визуализировать все морфологические структуры микроциркуляторного русла (МЦР): артериолы, вены, артериоло-венулярные анастомозы, капилляры, а также оценивать сосудистую проницаемость и внутрисосудистую агрегацию эритроцитов (ВСАЭ) во всех микрососудах в различных областях бульбарной конъюнктивы. Методика конъюнктивальной микроскопии является безболезненной, воспроизводимой, занимает не более 20 минут, позволяя получать большой набор количественных и качественных характеристик МЦР и микроциркуляции (МЦ) кото-

Received: 03.07.2018 Revision Received: 05.09.2018 Accepted: 20.09.2018

рые могут быть сопоставлены с данными инвазивных методов исследования.

В доступной литературе нам не удалось найти работ, в которых были предприняты попытки поиска закономерных изменений в микро- и макрососудах при ИБС, хотя наличие подобной связи нельзя исключить.

Цель настоящего исследования состояла в выявлении взаимосвязей параметров МЦ, полученных с помощью метода ВБМСК и КАГ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

### Материал и методы

Исследование проведено у 56 пациентов, страдающих ИБС, поступивших в кардиологические отделения Краевой клинической больницы № 2 г. Хабаровска с диагнозом ОКС. Перед включением в исследование у всех было получено письменное информированное согласие. На 7-10 день пребывания в стационаре кроме общеклинического обследования, регламентированного стандартами оказания медицинской помощи при ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без стойкого подъема сегмента ST, включающими и КАГ, с помощью компьютерной ВБМСК бульбарной конъюнктивы исследовали микроциркуляцию.

Средний возраст пациентов составил  $54,8 \pm 0,7$  лет, соотношение мужчин и женщин — 37 (66%):19 (34%). 44,6% пациентов курили на момент исследования. Длительность ИБС составила в среднем  $2,3 \pm 0,5$  лет (здесь и далее, данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — ошибка средней), у 33 человек в анамнезе была стенокардия: I функционального класса (ФК) — у 9 человек, II ФК — у 23 человек и III ФК — у одного человека. В 62,5% случаев обследуемые имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). Сопутствующую артериальную гипертонию выявляли у 82% обследуемых. Большинство имели II ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) (73%), первый и III ФК диагностированы у 18% и 9% пациентов, соответственно. Половина — 28 человек — были включены в исследование в подострую стадию крупно- или мелкоочагового ИМ, остальные — после стабилизации состояния при прогрессирующей стенокардии. Средние концентрации холестерина и триглицеридов по группе были повышены —  $5,12 \pm 0,2$  ммоль/л, и  $2 \pm 0,2$  ммоль/л, соответственно.

Критериями исключения были: различные нарушения ритма, сахарный диабет 2 типа, сопутствующие хронические заболевания легких, почек, желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, хроническая болезнь почек 3 и выше стадий, ХСН 2Б и выше стадий, онкология любой локализации, а также воспалительные заболевания и травмы глаз, использование сосудосуживающих глазных и назальных капель или спреев, отказ от участия в исследовании.

ВБМСК проводили на установке, состоящей из щелевой лампы с фиксированной к одному из ее окуляров цифровой видеокамерой и персонального компьютера. В процессе обследования, записывали видеоизображение участков конъюнктивы обоих глаз, увеличенное в 96 крат (оптика щелевой лампы 8 крат и видеокамера 12 крат), далее получали микрофотографии фрагментов бульбарной конъюнктивы, имеющие аналогичное увеличение, по которым осуществляли морфометрию микрососудов с помощью предварительно откалиброванной экранной линейки Universal Desktop Ruler (РФ, 2005г), результаты получали в мкм. ВСАЭ изучали в четырех различных областях бульбарной конъюнктивы: в зоне угла глаза, центральной, переходной и перилимбальной областях (патент № 2613082 от 18.03.2016г).

Наличие коронарного атеросклероза и его выраженность оценивали по расширенному протоколу (собственная разработка, основанная на параметрах, оцениваемых общепризнанными ангиографическими системами оценки атеросклеротического поражения коронарных сосудов [7] с дополнениями). Коронарные ангиограммы анализировали, рассчитывая средние диаметры основных КА (ствола левой коронарной артерии (ЛКА), передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА), правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальном, среднем и дистальном сегментах (мм), фиксировали количество ветвей ОА, диагональных и септальных ветвей ПНА (шт.), наличие (да/нет) и количество стенозов (шт.), хронических окклюзий, выраженного кальциноза, протяженных стенозов ( $>10$  мм), тромбоза в КА. Отдельно оценивали наличие гемодинамически значимых стенозов ( $\geq 70\%$ ) и их количество (шт.) в КА. Также оценивали качественные характеристики КА: спазм во время проведения КАГ, извитость хода, аневризмы, перетоки между основными КА. В базу данных заносили показатели в виде средних арифметических (диаметры КА), числовых значений, показывающих число стенозов и других патологических процессов в каждой КА и общее число стенозов и других патологических процессов во всех КА, а также качественные показатели при наличии того или иного признака обозначали — 1, при отсутствии — 0. Полученные таким образом результаты КАГ легко подвергаются статистической обработке

и сравнению с результатами ВБМСК, внесенными в базу данных с использованием тех же принципов анализа.

Статистический анализ данных выполнен в Центре “Биостатистика” с помощью статистических пакетов SAS 9.4 и STATISTICA 12. Порог статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимался как менее 0,05. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлинга. Для оценки парных корреляционных связей между количественными показателями, характеризующими нарушения МЦ, полученными при помощи метода ВБМСК, и параметрами, характеризующими коронарный атеросклероз, полученными при анализе КАГ, использовали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена [8]. Для поиска взаимосвязей между различными парными комбинациями наборов количественных признаков, характеризующих параметры микроциркуляции и КАГ, был применен статистический метод — “канонические корреляции” [9], позволяющий изучать структуру множественных корреляционных связей. Были сформированы группы количественных признаков, отражающих различные параметры КАГ и результаты ВБМСК, и проведено последовательное их сопоставление по всему массиву. Все результаты, приводимые в статье, рассчитаны с учетом объема наблюдений.

### Результаты

Анализируя протоколы КАГ, в базу данных занесли 79 количественных и качественных признаков, характеризующих коронарный кровоток и атеросклероз КА, степень его выраженности и протяженность. Рассчитывали следующие количественные значения: средние диаметры коронарных артерий в проксимальном, среднем и дистальном сегменте, количество септальных и диагональных ветвей КА, количество стенозов в каждой из КА, количество сосудов с кальцинозом, протяженными стенозами, тромбозом и т.д., всего — 41 признак. В результате анализа протоколов ВБМСК для каждого пациента были получены 25 количественных и качественных признаков, отражающих состояние МЦР и МЦ в бульбарной конъюнктиве. Количественные признаки отражали информацию о средних диаметрах микрососудов, артериоло-венулярном коэффициенте (АВК), количестве капилляров на  $1\text{ мм}^2$  поверхности конъюнктивы, степени ВСАЭ в различных сосудистых объектах и распространенности ВСАЭ в четырех областях бульбарной конъюнктивы — всего 13 признаков.

На первом этапе были выявлены парные корреляционные связи между указанными выше количест-

венными показателями, характеризующими нарушения МЦ, полученными при помощи метода ВБМСК, и параметрами, характеризующими коронарный атеросклероз, полученными при анализе КАГ, с расче-

том коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Результаты приведены в таблице 1.

Результаты, представленные в таблице 1, демонстрируют наличие множественных линейных и нели-

Таблица 1

**Корреляционные связи параметров микроциркуляции, полученных с помощью метода ВБМСК, и коронарного русла, полученных при анализе протоколов коронарных ангиографий**

| Признак, характеризующий МЦР и МЦ                                          | Признак, характеризующий коронарный кровоток         | Коэффициент корреляции Пирсона (r) | Коэффициент корреляции Спирмена (r) | Достигнутый уровень значимости p* |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Средние значения АВК                                                       | Количество стенозов более 70% в ПКА                  | -0,34772                           | -0,34007                            | p1=0,0086<br>p2=0,0103            |
|                                                                            | Количество патологических процессов, выявленных к КА | -0,33526                           | -0,34203                            | p1=0,0115<br>p2=0,0099            |
|                                                                            | Количество стенозов в ПКА                            | -0,31751                           | -0,31818                            | p1=0,0171<br>p2=0,0169            |
|                                                                            | Максимальный процент стеноза в ПКА                   | -0,30055                           | -0,28092                            | p1=0,0244<br>p2=0,036             |
| Среднее количество капилляров на 1 мм <sup>2</sup> поверхности конъюнктивы | Количество септальных ветвей ПНА                     | 0,34192                            | 0,26503                             | p1=0,0099<br>p2=0,0484            |
|                                                                            | Количество диагональных ветвей ПНА                   | 0,29514                            | 0,25531                             | p1=0,0272<br>p2=0,0576            |
|                                                                            | Общее количество КА с протяженными стенозами         | -0,2711                            | -0,2364                             | p1=0,0433<br>p2=0,0794            |
| Распространенность ВСАЭ в зоне угла глаза                                  | Количество стенозов более 70% в ПКА                  | 0,48128                            | 0,40949                             | p1=0,0002<br>p2=0,0017            |
|                                                                            | Количество стенозов во всех КА                       | 0,44446                            | 0,39392                             | p1=0,0006<br>p2=0,0027            |
|                                                                            | Количество КА со стенозами                           | 0,38398                            | 0,37185                             | p1=0,0035<br>p2=0,0048            |
|                                                                            | Количество стенозов в ПКА                            | 0,37666                            | 0,33944                             | p1=0,0042<br>p2=0,0105            |
|                                                                            | Кол-во КА с протяженными стенозами                   | 0,34245                            | 0,30856                             | p1=0,0098<br>p2=0,0207            |
|                                                                            | Количество патологических процессов, выявленных в КА | 0,34245                            | 0,35707                             | p1=0,0139<br>p2=0,0069            |
|                                                                            | Количество КА с острым тромбозом                     | 0,30518                            | 0,3357                              | p1=0,0222<br>p2=0,0114            |
|                                                                            | Максимальный процент стеноза ПКА                     | 0,2996                             | 0,27368                             | p1=0,0249<br>p2=0,0412            |
|                                                                            | Количество стенозов более 70% в ОА                   | 0,29914                            | 0,30482                             | p1=0,0251<br>p2=0,0224            |
|                                                                            | Максимальный процент стеноза в ОА                    | 0,29321                            | 0,31783                             | p1=0,0283<br>p2=0,017             |
|                                                                            | Количество стенозов в ОА                             | 0,26691                            | 0,28774                             | p1=0,0467<br>p2=0,0315            |
|                                                                            | Количество стенозов в ПКА                            | 0,40799                            | 0,36821                             | p1=0,0018<br>p2=0,0052            |
| Распространенность ВСАЭ в центральной зоне бульбарной конъюнктивы          | Количество стенозов во всех КА                       | 0,39378                            | 0,39684                             | p1=0,0027<br>p2=0,0025            |
|                                                                            | Количество стенозов более 70% в ПКА                  | 0,31518                            | 0,30974                             | p1=0,018<br>p2=0,0202             |
|                                                                            | Количество патологических процессов, выявленных в КА | 0,29165                            | 0,30468                             | p1=0,0292<br>p2=0,0224            |
|                                                                            | Количество КА с кальцинозом                          | 0,2848                             | 0,31351                             | p1=0,0334<br>p2=0,0186            |
|                                                                            | Максимальный процент стеноза в ПКА                   | 0,27307                            | 0,2604                              | p1=0,0417<br>p2=0,0526            |
|                                                                            | Количество КА с острым тромбозом                     | 0,27175                            | 0,26652                             | p1=0,0428<br>p2=0,0471            |

|                                                                  |                                                      |         |         |                        |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------|---------|------------------------|
| Распространенность ВСАЭ в переходной зоне бульбарной конъюнктивы | Количество патологических процессов, выявленных в КА | 0,35495 | 0,3452  | p1=0,0073<br>p2=0,0092 |
|                                                                  | Количество КА с кальцинозом                          | 0,32888 | 0,28496 | p1=0,0133<br>p2=0,0333 |
|                                                                  | Количество стенозов во всех КА                       | 0,31461 | 0,31914 | p1=0,0182<br>p2=0,0165 |
|                                                                  | Количество КА с острым тромбозом                     | 0,30693 | 0,31435 | p1=0,0214<br>p2=0,0183 |
|                                                                  | Количество стенозов в ПКА                            | 0,30236 | 0,33485 | p1=0,0235<br>p2=0,0117 |
| Распространенность ВСАЭ в зоне перилимба                         | Количество патологических процессов, выявленных в КА | 0,41178 | 0,52204 | p1=0,0016<br>p2=0,0001 |
|                                                                  | Количество КА с острым тромбозом                     | 0,31723 | 0,37914 | p1=0,0172<br>p2=0,004  |
|                                                                  | Количество КА с кальцинозом                          | 0,29886 | 0,36346 | p1=0,0253<br>p2=0,006  |
|                                                                  | Количество стенозов во всех КА                       | 0,27166 | 0,35139 | p1=0,0428<br>p2=0,0079 |
| Количество зон конъюнктивы с выявленной ВСАЭ                     | Максимальный процент стеноза в ОА                    | 0,29417 | 0,32966 | p1=0,0278<br>p2=0,0131 |
|                                                                  | Количество КА с острым тромбозом                     | 0,26534 | 0,26976 | p1=0,0481<br>p2=0,0444 |

**Примечание:** \* p1 — достигнутый уровень статистической значимости для коэффициента корреляции Пирсона, p2 — достигнутый уровень статистической значимости для коэффициента корреляции Спирмена.

**Сокращения:** АВК — артериоло-венулярный коэффициент, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, КА — коронарная артерия, ВСАЭ — внутрисосудистая агрегация эритроцитов.

**Таблица 2**  
**Наиболее значимые параметры ВБМСК и КАГ у пациентов с ИБС, внёсших максимальные вклады в корреляционную связь**

| Параметры/признаки                                                | Стандартизованные коэффициенты |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Средние значения АВК                                              | -0,7729                        |
| Количество зон конъюнктивы с выявленной ВСАЭ                      | -0,6309                        |
| Распространенность ВСАЭ в центральной зоне бульбарной конъюнктивы | 0,4577                         |
| Распространенность ВСАЭ в зоне угла глаза                         | 0,4525                         |
| Количество стенозов более 70% в ПКА                               | 0,8649                         |
| Максимальный процент стеноза в ПКА                                | -0,8419                        |
| Количество стенозов в ОА                                          | -0,7346                        |
| Количество КА со стенозами                                        | 0,617                          |
| Количество КА с протяженными стенозами                            | -0,5658                        |
| Количество стенозов в ПКА                                         | 0,4704                         |

**Сокращения:** АВК — артериоло-венулярный коэффициент, ПКА — правая коронарная артерия, ОА — огибающая коронарная артерия, ВСАЭ — внутрисосудистая агрегация эритроцитов, КА — коронарная артерия.

нейных корреляционных связей между параметрами МЦР и МЦ и данными КАГ. В одной из предыдущих работ [10] из большого числа количественных признаков, характеризующих МЦР, методом логистической регрессии, нами были отобраны два наиболее специфичных параметра: АВК и количество капилляров на 1 мм<sup>2</sup> поверхности конъюнктивы левого глаза. Информативность этих признаков подтверждена в настоящем исследовании. Из всех параметров МЦР в таблице 1 представлены именно они, т.к. между ними

и характеристиками коронарного русла имеются множественные положительные и отрицательные статистически значимые корреляционные связи средней силы. Параметры, характеризующие распространенность ВСАЭ во всех четырех исследуемых областях бульбарной конъюнктивы, имеют множественные положительные средней силы корреляционные связи с параметрами, отражающими патологические процессы в КА. Набор признаков коронарных ангиограмм, которые продемонстрировали корреляционные связи с параметрами МЦ, во многом одинаковый: это характеристики атеросклеротического процесса в ПКА, общее число стенозов во всех КА и количество всех патологических процессов, выявленных в КА при проведении КАГ, наличие кальциноза и острого тромбоза в КА. Распространенность ВСАЭ в зоне угла глаза продемонстрировала наибольшее количество корреляционных связей с параметрами коронарного кровотока — 11 признаков.

Таким образом, после парных сопоставлений выявлены взаимосвязи между параметрами МЦР и МЦ и патологическими процессами в КА. Обнаружены параметры микроциркуляции и КАГ, которые наиболее часто были связаны между собой.

Получив статистически значимые корреляционные связи средней силы после парного сопоставления отдельных признаков, решено было выяснить, как изменятся связи при сопоставлении групп признаков. На втором этапе, были сформированы 2 набора количественных признаков: объединены все признаки из таблицы 1, характеризующие МЦР и МЦ

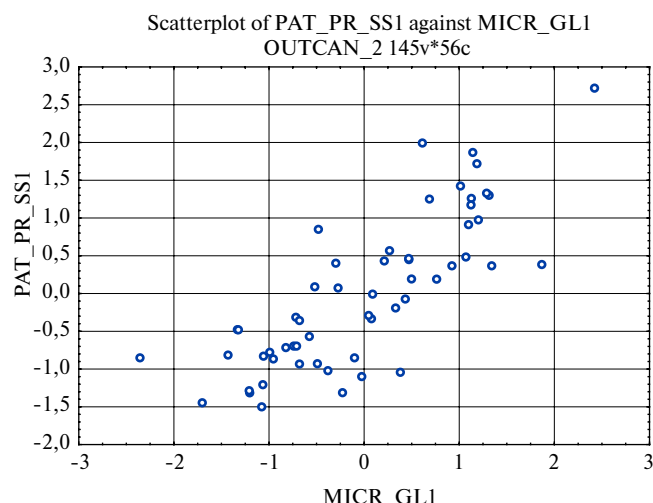


Рис. 1. Графическое представление результатов канонической корреляции.

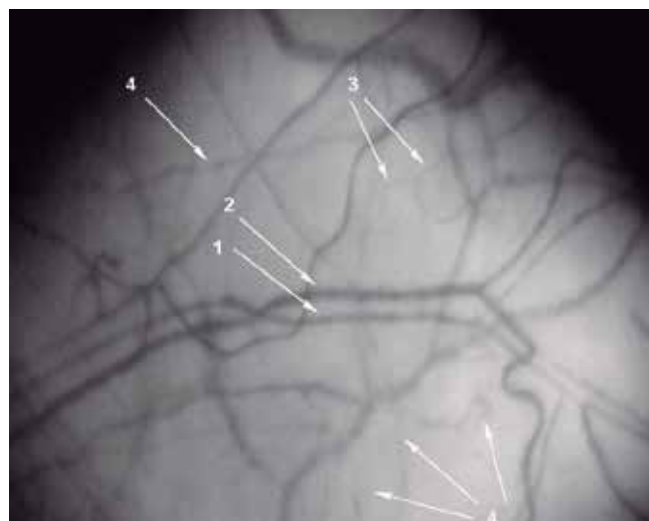
**Примечание:** вертикальная ось (PAT\_PR\_SS1) — отражает совокупность 14 признаков, характеризующих изменения в КА (количество диагональных ветвей ПНА, количество септальных ветвей ПНА, количество стенозов в ОА, количество стенозов в ПКА, количество стенозов более 70% в ОА, количество стенозов более 70% в ПКА, максимальный процент стеноза в ОА, максимальный процент стеноза в ПКА, количество патологических процессов, выявленных в КА, общее количество стенозов во всех КА, общее кол-во КА со стенозами, общее количество КА с кальцинозом, общее количество КА с острым тромбозом, общее количество КА с протяженными стенозами); горизонтальная ось (MICR\_GLI) отражает совокупность 7 признаков, характеризующих параметры микроциркуляции (средние значения АВК, среднее количество капилляров на  $1 \text{ мм}^2$  поверхности конъюнктивы, распространенность ВСАЭ в зоне угла глаза, распространенность ВСАЭ в центральной зоне бульбарной конъюнктивы, распространенность ВСАЭ в переходной зоне бульбарной конъюнктивы, распространенность ВСАЭ в зоне перилимбы, количество зон конъюнктивы с выявленной ВСАЭ).

(АВК, среднее количество капилляров на  $1 \text{ мм}^2$  поверхности конъюнктивы, распространенность ВСАЭ в четырех областях бульбарной конъюнктивы) и все параметры КАГ, представленные в таблице 1, и проведено их сопоставление методом “канонических корреляций”. Этот метод позволяет изучить структуру множественных корреляционных связей, включая связи между различными парными комбинациями.

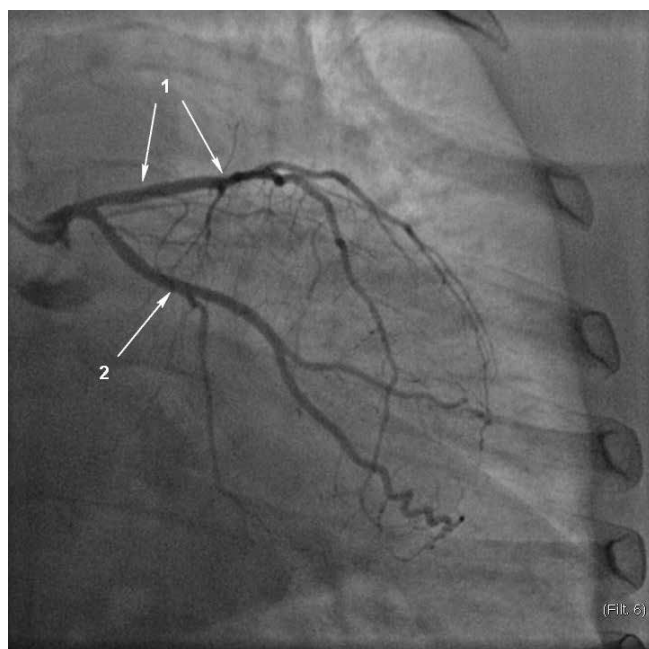
В результате выявлена сильная положительная ( $R=0,71$ ) статистически значимая ( $p=0,0256$ ) корреляционная связь между этими группами признаков.

Из двадцати одного количественного признака, вошедшего в корреляционную функцию, наибольшие модули стандартизованных коэффициентов имели 10: четыре — параметры МЦР и МЦ, выявленные методом ВБМСК, и шесть — признаки, характеризующие патологический процесс в КА. Эти признаки и значения их стандартизованных коэффициентов приведены в таблице 2. Они в наибольшей степени связаны между собой, обеспечивая сильную корреляционную связь.

Графически зависимости (14 признаков, характеризующих коронарный атеросклероз и 7 признаков,



А



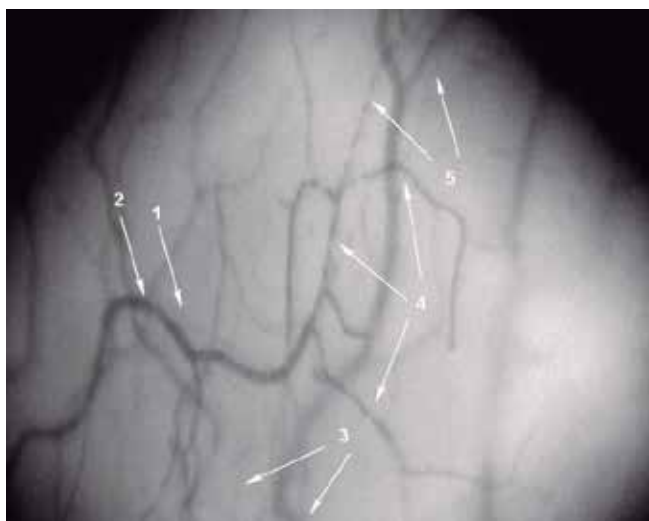
Б

Рис. 2 (а, б). Пациентка Л. 57 лет, ИБС, стенокардия II ФК в течение 2 лет. На момент исследования госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии. а) фрагмент МЦР, полученный с помощью метода ВБМСК (увеличение 96х) и б) КАГ (огигающая артерия).

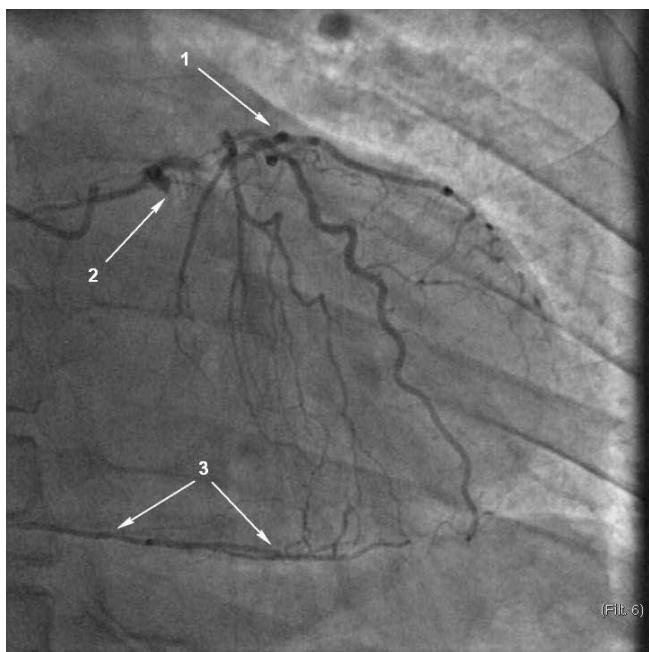
**Примечание:** а) фрагмент МЦР: 1 — артериола ( $d=20 \text{ мкм}$ ), 2 — венула ( $d=25 \text{ мкм}$ ), АВК  $=0,8$ , 3 — капилляры ( $d=9,3 \text{ мкм}$ ), в большинстве сосудов гомогенный кровоток, 4 — ВСАЭ в мелких венулах 2-3 степени. б) коронарная ангиография, прямая каудальная проекция, 1 — неровность контуров передней нисходящей артерии, 2 — интактная огигающая артерия.

отражающих изменения в МЦР и МЦ бульбарной конъюнктивы) представлены на рисунке 1.

На рисунке 1 метки распределены слева направо и снизу вверх, что типично при наличии положительной корреляционной связи. Чем более плотно друг к другу располагаются метки — тем связь сильнее, как в данном случае. Результаты применения метода



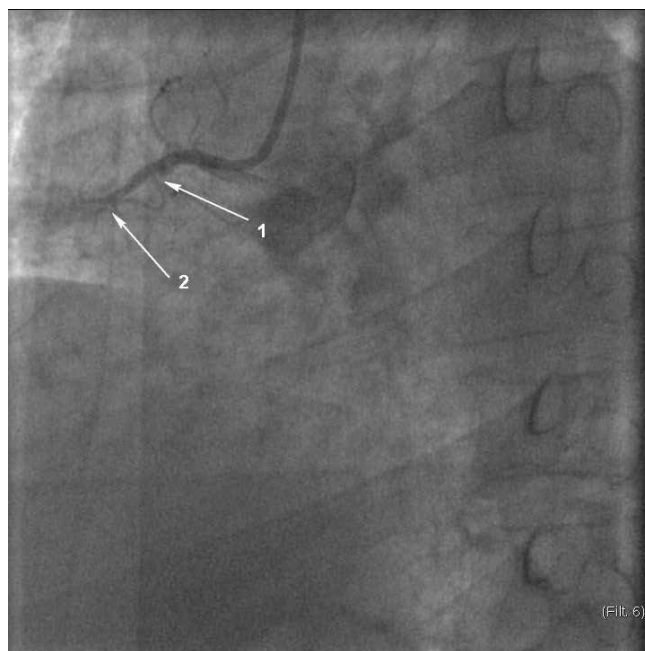
А



В

**Рис. 3 (а, б, в).** Пациент К. 59 лет, ИБС манифестировала развитием крупноочагового ИМ. На момент исследования госпитализация по поводу манифестации ОИМ. **а)** фрагмент МЦР, полученный с помощью метода ВБМСК (увеличение 96х) и **б) - в).** КАГ (правая и передняя нисходящая коронарные артерии). **Примечание:** **а)** фрагмент МЦР: 1 — артериола ( $d=9$  мкм.), 2 — венула ( $d=26,5$  мкм), АВК  $=0,34$ , 3 — капилляры ( $d=7,4$  мкм), 4 — распространенная ВСАЭ 2 степени, 5 — ВСАЭ 3-4 степени. **б)** коронарная ангиография, левая косая проекция, 1 — правая коронарная артерия, хроническая окклюзия проксимального сегмента. **в)** коронарная ангиография правая косая каудальная проекция, 1 — передняя нисходящая артерия, существование хронической окклюзии ПКА (2) подтверждает наличие перетока (3) между септальными ветвями ПНА и ПКА.

канонической корреляции подтвердили существование связи между параметрами МЦР и МЦ и выраженностью патологического процесса в КА. Причем, если использовать не отдельные признаки МЦР и МЦ, а в комплексе анализировать АВК, количество



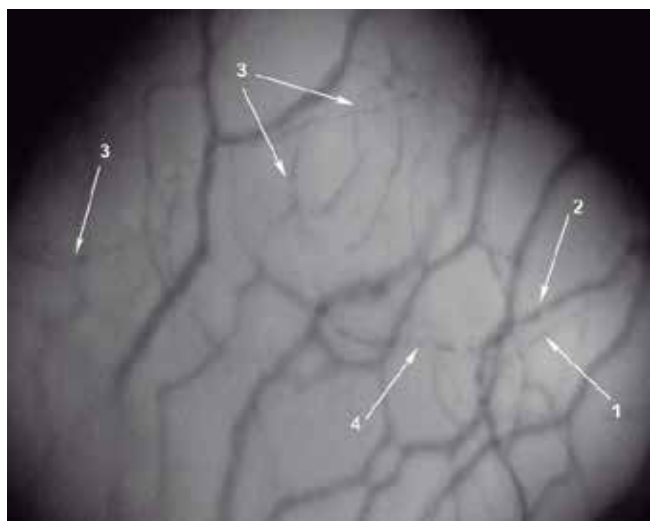
Б

капилляров на  $1 \text{ мм}^2$  поверхности конъюнктивы и распространенность ВСАЭ в четырех областях бульбарной конъюнктивы, то с большей долей вероятности можно судить о степени коронарного атеросклероза, т.к. связь групп признаков имеет сильную статистически значимую корреляцию в отличие от парных сопоставлений.

### Обсуждение

В последние годы появляются работы, в которых одни авторы предпринимают попытки сопоставлять результаты неинвазивных методов исследования пациента и [3] показатели реологических свойств эритроцитов с данными КАГ [4]. Другие исследователи сопоставляют протоколы КАГ с результатами дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов [6], с результатами УЗИ сонных артерий [11]. В.А. Метельская с соавторами (2016г) в своем исследовании оценивали протоколы КАГ по шкалам (Gensini, SYNTAX), результаты представлялись в баллах, которые в дальнейшем и были сопоставлены с данными неинвазивных инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов [3]. В работе [4] при КАГ оценивали только гемодинамически значимые стенозы и количество сосудов, охваченных атеросклеротическим процессом, эти сведения затем сопоставляли с лабораторными параметрами.

Нами впервые у пациентов с ОКС сопоставлены параметры МЦР и МЦ, полученные методом ВБМСК, с результатами КАГ, оцененными не в баллах, а в абсолютных значениях. При этом выявлены множественные средней силы парные линейные



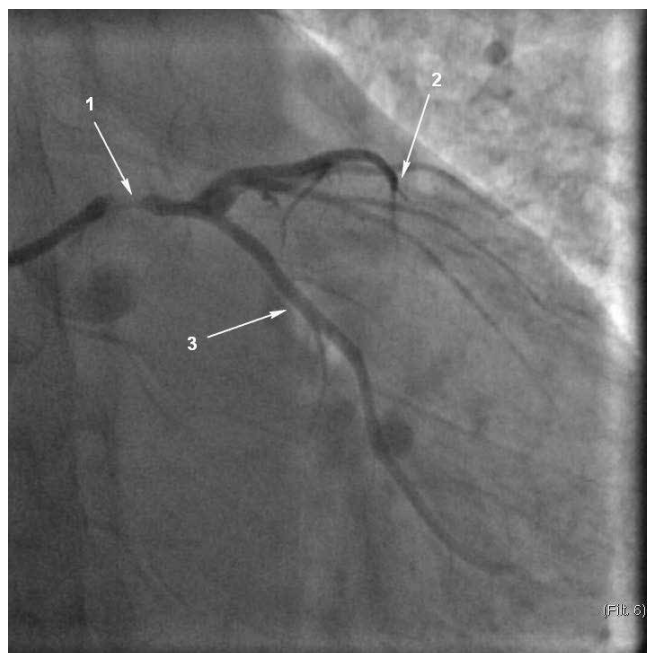
А

и нелинейные корреляции между указанными параметрами и сильная статистически значимая корреляционная связь между группами признаков, характеризующих микроциркуляторное русло, микрогемореологию и коронарный атеросклероз. Положительный характер подобной корреляционной связи позволяет с высокой долей вероятности предполагать при наличии выраженных изменений в параметрах МЦ распространенный атеросклероз КА с вовлечением ОА и ПКА. И, наоборот, при нормальных значениях АВК (приблизенном к 0,6) и небольших масштабах ВСАЭ в сосудах бульбарной конъюнктивы, КА будут интактны или повреждены незначительно.

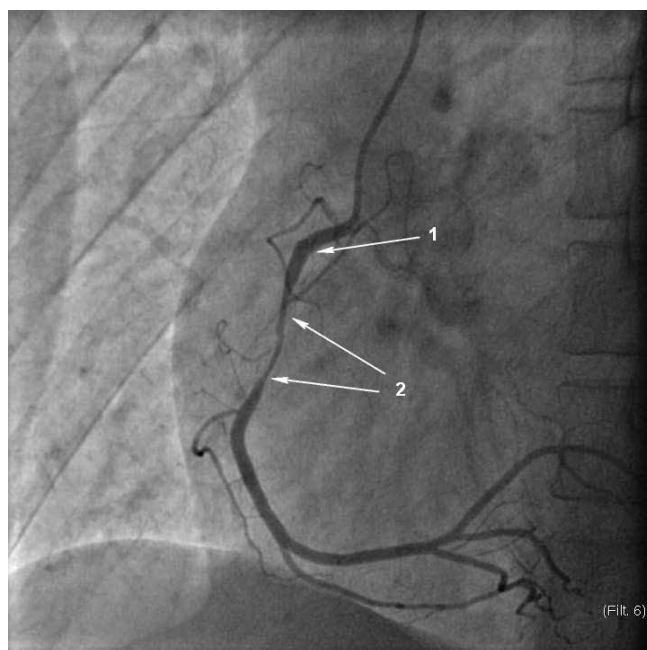
Для иллюстрации результатов на рисунках 2-4 приводим фрагменты МЦР, полученные методом ВБМСК и фрагменты КАГ (огibaющая артерия и правая коронарная артерия) у пациентов с ИБС.

### Заключение

Результаты исследования показали наличие взаимосвязей параметров МЦР и МЦ в бульбарной конъюнктиве с результатами КАГ при ОКС. Выявлены параметры ВБМСК, которые могут быть использованы в качестве неинвазивного скрининга амбулаторных пациентов для выявления лиц с высокой степенью поражения атеросклерозом коронарного русла, это АВК, количество капилляров на  $1 \text{ мм}^2$  поверхности конъюнктивы, распространенность ВСАЭ в зоне угла, центральной, переходной и перилимбальной областях бульбарной конъюнктивы и количество зон конъюнктивы с выявленной ВСАЭ. При низких значениях АВК (0,2-0,3), редукции капиллярного русла (уменьшении количества капилляров менее 4 ед./ $\text{мм}^2$  поверхности конъюнктивы) и распространенной ВСАЭ в трех и четырех областях бульбарной конъюнктивы по результатам ВБМСК,



Б



В

**Рис. 4 (а, б, в).** Пациент К. 57 лет, ИБС стенокардия напряжения II ФК в течение 1 года. На момент исследования госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии. **а)** фрагмент МЦР, полученный с помощью метода ВБМСК (увеличение 96х) и **б) - в).** КАГ (огibaющая артерия, правая коронарная артерия).

**Примечание: а)** фрагмент МЦР: 1 — артериола ( $d=10 \text{ мкм}$ ), 2 — венула ( $d=24 \text{ мкм}$ ), АВК =0,42, 3 — капилляры не визуализируются, вместо них недифференцированные сосудистые структуры в виде сети с распространенной ВСАЭ 2-3 степени, 4 — ВСАЭ в венуле 3 степени. **б)** коронарная ангиография, прямая каудальная проекция, 1 — стеноз ствола передней нисходящей артерии 80%, 2 — окклюзия среднего сегмента передней нисходящей артерии, 3 — нормальная огibaющая артерия. **в)** коронарная ангиография, левая косая проекция, 1 — правая коронарная артерия, 2 — протяженный стеноз среднего сегмента.

следует рекомендовать пациентам проведение КАГ в связи с предполагаемым выраженным и распространенным атеросклерозом КА и высоким риском осложненного течения ИБС.

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

### Литература/References

- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. *Russ J Cardiol.* 2012;17(5):6-11. (In Russ.). Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал.* 2012;17(5):6-11.
- Turenko OI, Lebedeva AYU, Gordeev IG, et al. Contrast-induced nephropathy in cardiology practice. *Russ J Cardiol.* 2011;16(3):78-86. (In Russ.). Туренко О.И., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., и др. Проблема контрастированной нефропатии в кардиологии. *Российский кардиологический журнал.* 2011;16(3):78-86.
- Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of Visual and Metabolic Markers in Assessment of Probability of Presence and Severity of Atherosclerosis of Coronary Arteries. *Kardiologija.* 2016;7:47-53. (In Russ.). Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Гуманова Н.Г., и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. *Кардиология.* 2016;7:47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
- Ganelina IE, Rodionova VI, Katyukhin LN, et al. Data of Coronary Angiography and Rheological Properties of Erythrocytes in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija.* 2011;4:4-9. Ганелина И.Е., Родионова В.И., Катюхин Л.Н., и др. Данные коронарографии и реологические свойства эритроцитов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Кардиология.* 2011;4:4-9.
- Nazarenko GI, Kleimenova EB, Yanus VM, et al. Coronary angiography results and genetic markers in patient with CAD. *Heart.* 2009;8(1):38-43. (In Russ.). Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Янус В.М., и др. Сопоставление результатов ангиографии коронарных артерий и генетических маркеров у пациентов с ИБС. *Сердце.* 2009;1(8):38-43.
- Fedorov VS. The assessment of atherosclerosis regression by means of ultrasonic Doppler dynamics of brachycephalic vessels. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij.* 2011;18(4):156. (In Russ.). Федоров В.С. Оценка регрессии коронарного атеросклероза с помощью ультразвуковой доплеровской динамики брахиоцефальных сосудов. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(4):156.
- Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russ J Cardiol.* 2014;6(110):24-9. (In Russ.). Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал.* 2014;6(110):24-9.
- Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. The management for authors, editors and reviewers the translation from English under Leonov VP. version. Moscow: *Prakticheskaja Medicina;* 2011. p. 480. (In Russ.). Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов/пер. с англ. под ред. Леонова В.П. М.: Практическая Медицина, 2011. 480 с. doi:10.1097/00006205-199705000-00022, ISBN: 978-5-98811-173-3, 978-1-930513-69-3.
- Bolch B, Huan' KDzh. Multidimensional Statistical Methods for the Economy. with English. HELL. Plitmann, ed. SA Ayvazyan. M.: *Statistika* 1979. p. 321. (In Russ.). Болч Б., Хуань К. Дж. Многомерные статистические методы для экономики. пер. с англ. А.Д. Плитмана, под ред. С.А. Айвазяна. М.: Статистика 1979. 321 с. Б10805\*-108/008(01)-7940-790702000000 170260000, второй индекс 10803.
- Korneeva NV. The simplified algorithm of the video biomicroscopy of a bulbar conjunctiva in the young quitted smoking subjects by means of the logistic regression method. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2016;15(4):75-81. (In Russ.). Корнеева Н.В. Упрощенный алгоритм видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых людей, прекративших курение, полученный с помощью метода логистической регрессии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016;15(4):75-81.
- Gavrilova N, Metelskaya V, Yarovaya E. Intima-media thickness and the degree of coronary atherosclerosis. *Vrach.* 2014;10:56-9. (In Russ.). Гаврилова Н., Метельская В., Яровая Е., и др. Толщина комплекса интима-медиа и выраженность коронарного атеросклероза. *Врач.* 2014;10:56-9.

## Анализ отдалённых сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором

Бадыкова Е. А.<sup>1,2</sup>, Бадыков М. Р.<sup>1,2</sup>, Плечев В. В.<sup>2</sup>, Сагитов И. Ш.<sup>1</sup>, Лакман И. А.<sup>3</sup>, Загидуллин Н. Ш.<sup>2,3</sup>

Дисфункция синусового узла (ДСУ) — синдром, характеризующийся симптомами гипоперфузии тканей и проявлениями на электрокардиограмме, который может потенциально привести к смертельному исходу. Имеются данные о влиянии разных типов электрокардиостимуляторов (ЭКС) на качество жизни и отдалённые сердечно-сосудистые (СС) конечные точки.

**Цель.** Изучение влияния типов ЭКС и режимов стимуляции на частоту отдалённых неблагоприятных СС событий у пациентов с ДСУ.

**Материал и методы.** У 610 пациентов (69,2±1,48 лет) с ДСУ с установленным ЭКС, определялись СС статус и оценивались долгосрочные (39,7±0,8 мес.) неблагоприятные СС точки (инфаркт миокарда, инсульты, общая смертность, госпитализации по СС и не СС причинам).

**Результаты.** Выживаемость больных различалась при 4 вариантах ДСУ ( $p=0,041$ ) и наиболее неблагоприятными были «тахи-бради» и отказ СА-узла + СА блокада III степени. Также показано различие между разными режимами стимуляции ЭКС в отношении смертности ( $p=0,049$ ); меньшая частота смертельных исходов была выявлена при режимах AAI и DDD, а более высокая — при VVI. Не было выявлено отличий по конечным точкам при сравнении групп пациентов с собственным ритмом по сравнению с ритмом пейсмекеров ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Были показаны различия между СС конечными точками у пациентов с разными вариантами ДСУ и режимами стимуляции.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-53-57>

**Ключевые слова:** дисфункция синусового узла, сердечно-сосудистые события, пейсмекер, электрокардиостимулятор.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ГБУЗ Республиканский кардиологический центр Республики Башкортостана, Уфа; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа, Россия.

Бадыкова Е. А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач кардиолог поликлиники, ORCID: 0000-0002-8167-4271, Бадыков М. Р. — аспирант кафедры госпитальной хирургии, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции сердца, ORCID: 0000-0002-9397-6250, Плечев В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-6716-4048, Сагитов И. Ш. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции сердца, ORCID: 0000-0002-5830-5056, Лакман И. А. — к.м.н., доцент кафедры математических методов в экономике, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Загидуллин Н. Ш.\* — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7249-3364.

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

ДСУ — дисфункция синусового узла, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СА — синоатриальный, САУ — синоатриальный узел, СС — сердечно-сосудистый, ССС — сердечно-сосудистые события, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Рукопись получена 19.04.2018

Рецензия получена 04.09.2018

Принята к публикации 11.09.2018



## Cardiovascular events follow-up analysis in patients with sinus node dysfunction and implanted pacemaker

Badykova E. A.<sup>1,2</sup>, Badykov M. R.<sup>1,2</sup>, Plechev V. V.<sup>2</sup>, Sagitov I. Sh.<sup>1</sup>, Lakman I. A.<sup>3</sup>, Zagidullin N. Sh.<sup>2,3</sup>

Dysfunction of sinus node (DSN) is the syndrome, characterized by symptoms of tissue hypoperfusion and manifestations on the electrocardiogram and could potentially lead to sudden death. The various impact of different types of pacemakers on life quality and cardiovascular endpoints was shown.

**Aim.** To analyze follow-up cardiovascular endpoints in patients with DSN and installed pacemakers.

**Material and methods.** Six hundred and ten patients with DSN were analyzed in follow-up period (39,7±0,8 months) for unfavorable cardiovascular events (myocardial infarction, strokes, cardiovascular and non-cardiovascular hospitalizations).

**Results.** Mortality rate differed depending on DSN variant ( $p=0,041$ ), and most unfavorable was «tachy-brady» and sinoatrial node arrest + sinus node block III types. Also, the difference in mortality rate was shown for pacing variants ( $p=0,049$ ) with maximal rate number of deaths was in ventricular pacemakers (24,6%) less — in dual-chamber pacemakers (11,7%) and minimal — in atrial (5,5%). No changes in cardiovascular endpoints was found between groups with sinus and pacemaker's rhythm ( $p>0,05$ ).

**Conclusion.** In the follow-up analyze the difference between cardiovascular endpoints in patients in various types of pacemakers and regimen of stimulation was shown.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-53-57>

**Key words:** dysfunction of sinus node, cardiovascular events, pacemaker, morbidity.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Republican Cardiology Center of the Republic of Bashkortostan, Ufa; <sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa; <sup>3</sup>Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russia.

Badykova E. A. ORCID: 0000-0002-8167-4271, Badykov M. R. ORCID: 0000-0002-9397-6250, Plechev V. V. ORCID: 0000-0002-6716-4048, Sagitov I. Sh. ORCID: 0000-0002-5830-5056, Lakman I. A. ORCID: 0000-0001-9876-9202, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0002-7249-3364.

Received: 19.04.2018 Revision Received: 04.09.2018 Accepted: 11.09.2018

Дисфункция синусового узла (ДСУ) является патологическим состоянием, при котором генерация потенциала действия клетками синоатриального узла (САУ) не соответствует физиологическим требованиям организма [1, 2]. В качестве внутренних причинных факторов выделяют идиопатические дегенеративные заболевания и ишемическую болезнь сердца (ИБС). Кроме того, многочисленные инфекционные, воспалительные, инфильтративные процессы могут приводить к дегенеративным изменениям синусового узла и проводящей системы сердца. В качестве внешних причинных факторов большое значение имеют влияние лекарственных препаратов и нейрокардиальные рефлекторные реакции. При ДСУ нарушается формирование электрического импульса в САУ и/или проведение возбуждения в предсердиях вследствие замещения ткани САУ фиброзной и жировой тканью, что приводит к патологическому снижению частоты сердечных сокращений или пауз в работе сердца. Выделено несколько мутаций генов ионных каналов, которые могут приводить к наследственной предрасположенности развития синдрома [3]. Основным методом лечения синдрома считается установка электрокардиостимуляторов (ЭКС), которые могут подразделяться на предсердные (AAI), желудочковые (VVI) и двухкамерные (DDD) [4]. В нескольких исследованиях в отдалённом анализе было показано негативное влияние на насосную функцию сердца, развитие фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной недостаточности при правожелудочковой стимуляции [5, 6]. В то же время, появились пейсмекеры с управляемой желудочковой стимуляцией (managed ventricular stimulation), которые демонстрируют лучшую динамику выживаемости [7]. До настоящего времени в доступной литературе существуют противоречивые данные по анализу неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) конечных точек при ДСУ в отдалённом периоде в зависимости от варианта синдрома, режима стимуляции ЭКС и ритма сердца после установки.

Целью исследования было изучение отдалённых сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ДСУ с имплантированным кардиостимулятором в зависимости от варианта ДСУ, режима стимуляции и навязанного ритма.

### Материал и методы

Дизайн исследования сплошной, нерандомизированный, проспективный. Диагноз ДСУ выставляется при наличии симптомов ишемии и гипоперфузии органов, и прежде всего головного мозга, с брадикардией и/или тахикардией. К ДСУ относят устойчивую синусовую брадикардию, отказ САУ и синоатриальную (СА) блокаду, хронотропную несостоятельность (недостаточность), пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (ФП и трепетание предсердий), сме-

няющиеся периодами брадикардии и/или асистолии. В настоящей работе выделялись следующие варианты ДСУ: синусовая брадикардия, куда в том числе относились пациенты с хронотропной недостаточностью; СА блокада II и III степеней; отказ САУ и синдром “тахи-бради”. В связи со сложностью неинвазивной дифференциальной диагностики СА блокады III степени и отказа САУ пациенты были объединены в одну группу (отказ САУ + СА блокада III).

Основным методом диагностики ДСУ явились 24-часовое холтеровское мониторирование, нагрузочные пробы, проба с физической нагрузкой и эндокардиальное электрофизиологическое исследование с медикаментозной денервацией и по показаниям использовались чреспищеводная электрокардиостимуляция. У больных с вегетативной ДСУ, как правило, не встречалась хронотропная недостаточность, и при достаточно интенсивных нагрузках (если их выполнению не препятствовала тяжесть состояния больного, сопутствующая патология и детренированность), у них регистрировался адекватный прирост частоты сердечных сокращений.

Имплантация ЭКС производилась в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Республиканского кардиологического центра Республики Башкортостан. При анализе отдалённых результатов в группе больных с имплантацией ЭКС и контрольной группе были констатированы частоты развития инфарктов миокарда (ИМ), инсультов, общей смертности и госпитализаций (связанной и не связанной с поражением сердечно-сосудистой системы). Лекарственная терапия проводилась в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Отдалённые ССС отслеживались с помощью системы “Промед”, телефонных контактов и визитов в клинику.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ. У всех испытуемых было получено письменное информированное согласие. Конфликт интересов отсутствует.

Статистический анализ был проведён с помощью программы “Statistica 10.0”. Данные представлены в виде средних значений (М) и ошибки средней квадратичной (m). В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался непараметрический тест Манна-Уитни, дисперсионный анализ и хи-квадрат анализ. Статистические различия  $t$  признавались при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Демографическая характеристика пациентов с ДСУ и группы сравнения (пациенты с ИБС без ДСУ) представлена в таблице 1. Всем пациентам

в группе был выставлен диагноз “ДСУ” с последующей имплантацией ЭКС. На момент имплантации пейсмейкеров у больных ДСУ и пароксизмальной формой ФП определялся синусовый ритм. Основные параметры имплантированных ЭКС и ритма сердца после установки представлены в таблице 2. В большинстве случаев устанавливались ЭКС с режимом стимуляции DDDR (42,2%) и VVI (27,4%).

В последующем посредством регулярных визитов в клинику, телефонных контактов и анализа данных в системе “Промед” отслеживались отдалённые последствия имплантации пейсмейкеров (табл. 3). Время наблюдения составило  $39,7 \pm 0,8$  мес. Более половины пациентов были вновь госпитализированы по СС (27,7%) и не-СС причинам (26,2%). За время мониторингирования после имплантации ЭКС установлено 79 (12,95%) случаев смертей, ИМ развился в 17 случаях и инсульты произошли в 20.

При анализе сердечно-сосудистых точек в зависимости от варианта ДСУ (табл. 4) и частота СС и не-СС госпитализаций была примерно одинакова во всех 4 группах, в группе “тахи-бради” отмечена большая частота СС госпитализаций. ИМ и инсульты отмечались редко, но также были чаще в группе “тахи-бради”. Смертельные исходы чаще регистрировались в группе с отказом СА узла + СА блокады III степени (16,9%), на втором месте была группа СА-блокады II (16,0%). Для подтверждения валидности исследования все 4 группы пациентов, сгруппированные по типу ДСУ, были протестированы с помощью критерия Манна-Уитни на наличие различий по демографическим признакам: возрасту, полу, наличию гипертензии, наличию ИМ до установки ЭКС. Для каждой пары статистически значимые различия отсутствовали ( $p > 0,05$ ). При проведении дисперсионного анализа частоты неблагоприятных событий (повторной госпитализации, инсультов, ИМ и смертей) в зависимости от типа ДСУ. Нулевой гипотезой в дисперсионном анализе (ANOVA-анализ) принимали гипотезу, что конечные точки при всех 4 типах ДСУ одинаковы. В результате нулевая гипотеза была отвергнута для оценки влияния типа ДСУ на смерт-

Таблица 1

## Демографические характеристики группы с ДСУ

| Параметр                       | Группа ДСУ      |
|--------------------------------|-----------------|
| n                              | 610             |
| Возраст, лет                   | $69,2 \pm 1,48$ |
| М/Ж, n                         | 272/348         |
| Гипертоническая болезнь, n (%) | 498 (81,6)      |
| ИБС, n (%)                     | 593 (97,2)      |
| Сахарный диабет, n (%)         | 53 (8,7)        |
| Пароксизмальная ФП, n (%)      | 193 (31,6)      |
| ИМ в анамнезе, n (%)           | 63 (10,3)       |

Таблица 2

## Параметры установленных ЭКС у пациентов с ДСУ

| Параметр                             | Значение   |
|--------------------------------------|------------|
| n                                    | 610        |
| Режим стимуляции:                    |            |
| AAI, n (%)                           | 85 (13,9)  |
| DDD, n (%)                           | 94 (15,4)  |
| DDDR, n (%)                          | 258 (42,2) |
| VVI, n (%)                           | 167 (27,4) |
| VVIR, n (%)                          | 46 (7,5)   |
| AAIR, n (%)                          | 52 (8,5)   |
| Ритм после установки ЭКС:            |            |
| синусовый ритм, n (%)                | 98 (16,1)  |
| ритм электрокардиостимулятора, n (%) | 507 (83,1) |
| фибрилляция предсердий, n (%)        | 5 (0,8)    |

Таблица 3

## Параметры отдалённых неблагоприятных ССС у пациентов с ДСУ

| Параметр                             | Группа ДСУ       |
|--------------------------------------|------------------|
| n                                    | 610              |
| Время наблюдения, мес.               | $39,7 \pm 0,8$   |
| Госпитализации, n (%), % на 1 мес.:  | 329 (53,9); 1,36 |
| СС, n (%), % на 1 мес.               | 160 (26,2); 0,66 |
| Не-СС, n (%), % на 1 мес.            | 169 (27,7); 0,7  |
| Инфаркт миокарда, n (%), % на 1 мес. | 17 (2,8); 0,07   |
| Инсульты, n (%), % на 1 мес.         | 20 (3,3); 0,08   |
| Смерти, n (%), % на 1 мес.           | 79 (12,95); 0,33 |

Таблица 4

## Отдалённые ССС после установки ЭКС в зависимости от его варианта

| Параметр              | Брадикардия    | СА блокада II  | Отказ СА узла + СА блокада III | Тахи-бради     |
|-----------------------|----------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| n (в % от всех)       | 387 (63,4)     | 81 (13,3)      | 124                            | 18 (3,0)       |
| Наблюдение, мес.      | $40,9 \pm 1,0$ | $31,2 \pm 2,3$ | $34 \pm 2,4$                   | $41,7 \pm 4,4$ |
| Госпитализации, n (%) | 220 (56,8)     | 39 (48,1)      | 58 (46,7)                      | 12 (66,7)      |
| СС, n (%)             | 105 (27,1)     | 18 (22,2)      | 35 (28,2)                      | 7 (38,9)       |
| Не СС, n (%)          | 115 (29,7)     | 21 (25,9)      | 28 (22,6)                      | 5 (27,8)       |
| ИМ, n (%)             | 10 (2,6)       | 2 (2,4)        | 3 (2,4)                        | 2 (11,1)       |
| Инсульты, n (%)       | 13 (3,4)       | 2 (2,4)        | 4 (3,2)                        | 1 (5,5)        |
| Смерти, n (%)         | 44 (11,4)      | 13 (16,0)      | 21 (16,9)                      | 1 (5,5)        |

Таблица 5

## Отдалённые ССС после установки ЭКС в зависимости от типа

| Параметр                 | AAI       | AAIR      | DDD       | DDDR       | VVI       | VVIR      |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| n (в % от всех)          | 85        | 52        | 94        | 258        | 167       | 46        |
| Возраст, лет             | 68,8±1,2  | 70,9±1,6  | 67,3±1,3  | 66,1±0,8   | 75,3±0,6  | 73,9±1,5  |
| Время наблюдения, мес.   | 42,0±2,4  | 38,1±3,0  | 42,0±1,0  | 31,4±1,0   | 43,4±1,6  | 32,2±3,3  |
| Госпитализация, n        | 38 (44,7) | 23 (44,2) | 61 (64,9) | 148 (57,4) | 79 (47,3) | 27 (58,7) |
| СС, n (%)                | 12 (14,1) | 7 (13,5)  | 40 (42,6) | 70 (27,1)  | 36 (21,6) | 17 (37,0) |
| Не-СС, n (%)             | 26 (30,6) | 16 (30,7) | 21 (22,3) | 78 (30,2)  | 43 (25,8) | 10 (21,7) |
| ИМ, n (%)                | 1 (1,1)   | 0 (0)     | 4 (4,2)   | 8 (3,1)    | 4 (2,4)   | 1 (2,2)   |
| Инсульты, n (%)          | 2 (2,2)   | 0 (0)     | 4 (4,2)   | 9 (3,5)    | 5 (3,0)   | 1 (2,2)   |
| Смерти, n (%)            | 5 (5,5)   | 4 (7,7)   | 11 (11,7) | 20 (7,8)   | 41 (24,6) | 9 (19,6)  |
| Частота смертей/мес.*100 | 13,1      | 20,2      | 27,9      | 24,8       | 56,7      | 60,9      |

Таблица 6

## Отдалённые ССС после установки ЭКС в зависимости от ритма сердца после установки

| Параметр               | Ритм ЭКС   | Синусовый | p (Хи-квадрат) |
|------------------------|------------|-----------|----------------|
| n (в % от всех)        | 481 (84,2) | 90 (15,8) |                |
| Время наблюдения, мес. | 40,7±0,8   | 34,6±2,0  |                |
| Госпитализация, n (%)  | 246 (51,1) | 48 (53,3) | 0,703          |
| СС, n (%)              | 125 (26,0) | 22 (24,4) | 0,404          |
| Не-СС, n (%)           | 121 (25,2) | 26 (28,9) | 0,895          |
| ИМ, n (%)              | 14 (2,9)   | 1 (1,1)   | 0,328          |
| Инсульты, n (%)        | 12 (2,5)   | 5 (5,6)   | 0,117          |
| Смерти, n (%)          | 65 (13,5)  | 8 (8,9)   | 0,228          |

ность ( $p=0,041$ ), в отличие от госпитализации, ИМ и инсультов (все  $p>0,05$ ).

На следующем этапе анализ СС точек был проведён в зависимости от режима ЭКС (табл. 5). Наибольшая смертность определялась в группе желудочковой стимуляции (VVI), причем VVI с частотной адаптацией уменьшали смертность на 5%. Более чем в 2 раза смертность была ниже в группе с ЭКС типа DDD, и частотная адаптация также положительно влияла на смертность, снижая его на 3,9%. Наиболее низкие показатели смертности отмечены при стимуляции в режиме AAI, причем так же как и в случае желудочковых и двухкамерных стимуляторов, адаптационные ЭКС снижали смертность на 2,2%. Частота ИМ и инсультов была больше при двухкамерных ЭКС и минимальной — при предсердных, причем в группе AAIR ни одной смерти или инсульта за более чем 3 года наблюдения не произошло. Данные результаты были проверены посредством проведения дисперсионного анализа: тип ЭКС оказывал статистически значимое влияние ( $p<0,05$ ) на выживаемость больного и развитие ИМ и инсультов. Так же как и в предыдущем анализе, все шесть подгрупп пациентов с ДСУ, сгруппированные по типу установленных им ЭКС (AAI, DDD, DDDR, VVI, VVIR, AAIR), были протестированы критерием Манна-Уитни на наличие различий по каждому из признаков: возраст, пол,

наличие гипертензии, наличие ИМ до установки ЭКС. В результате попарного сравнения каждой из выборок для каждого из показателей различия присутствовали по конечной точке смертность ( $p=0,049$ ), но отсутствовали по госпитализации ( $p=0,31$ ) и комбинированной точке “ИМ + инсульты” ( $p=0,062$ ).

Затем анализ СС точек был проведён в зависимости от преобладания ритма сердца после имплантации ЭКС (табл. 6). У части больных пароксизмальная форма ФП перешла в постоянную форму ( $n=39$ ), их данные были удалены из последующего анализа. По данным хи-квадрат анализа частота смертельных исходов ( $p=0,228$ ), инфарктов ( $p=0,328$ ), инсультов ( $p=0,117$ ) и госпитализаций ( $p=0,703$ ) между группами с синусовым ритмом и с ритмом ЭКС достоверно не отличалась.

## Обсуждение

Дисфункция синусового узла является патологическим состоянием, при котором происходит генерация потенциала действия клетками САУ, который не соответствует физиологическим требованиям организма. У таких пациентов высок риск внезапной смерти, и ДСУ является причиной установки более 50% всех ЭКС [8]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях была показана более высокая смертность среди больных с ДСУ (+5% смертности в год по сравнению с пациентами только с ИБС), высокая частота развития ФП, сердечной недостаточности и других СС осложнений [9]. В связи с совершенствованием современных ЭКС появилась потребность анализа эффективности имплантации с точки зрения развития отдалённых неблагоприятных ССС.

В нашем исследовании принимало участие 610 пациентов, у которых после определения диагноза устанавливался ЭКС, и в течение 3-5 лет отслеживались отдалённые неблагоприятные ССС. Бракидия является относительно благоприятным вариантом синдрома, а тип “тахи-бради”, наоборот, неблагоприятен.

гоприятным, и у пациентов с последним вариантом повышен риск инсультов [4]. В нашем исследовании частота госпитализаций по СС и другим причинам, повторных ИМ и инсультов была больше в группе пациентов с “тахи-бради” была на 10-20% чем в других группах. Частота смертей при отказе СА узла + СА блокаде III была максимальной в данной группе (16,9%), в отличие, например, от группы с брадикардией (11,4%). Однако достоверность различий между группами была показана только по смертности ( $p=0,041$ ). В то же время, выживаемость больных в большей степени различается от режима стимуляции ЭКС, чем от варианта дисфункции [10], а разница в выживаемости обусловлена большей степенью поражения миокарда при отказе САУ или блокаде III степени, чем при тахикардии.

Поэтому в дальнейшем частота развития неблагоприятных ССС анализировалась в зависимости от режима ЭКС. В современных рекомендациях показана установка двухкамерных ЭКС, чтобы исключить известные недостатки однокамерных стимуляторов: более чем у 25% пациентом с VVI стимуляцией развивается “синдром кардиостимулятора”, который заметно снижает качество жизни и увеличивает число госпитализаций, а недостатком AAI стимуляции является развитие нарушения AV проведения, согласно данным, 0,6-1,9% пациентов с патологией САУ ежегодно [10]. В нашем исследовании при более чем 3,5-летнем анализе наименьшее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при долгосрочном анализе определялось при предсердных пейсмекерах, несколько больше — двухкамерных, и максимальное количество — при желудочковых ( $p<0,05$ ). Действительно, предсердные ЭКС ассо-

циируются с меньшей частотой тромбоэмболических осложнений, ФП, сердечной недостаточности, кардиоваскулярной и общей смертности [11]. Однако в другом исследовании [12] не было показано различий в общей смертности между пейсмекерами AAIR и DDDR, но имплантация AAIR ассоциировалась с более высокой частотой ФП и двукратным ростом реимплантации ЭКС. В мета-анализе Chen S, et al. (2016) на 6000 пациентах также не было продемонстрировано различия в выживаемости между режимами стимуляции AAI и DDD, однако время наблюдения было меньше, чем в настоящем исследовании (2,5 года).

### Заключение

1. Долгосрочное Follow-up наблюдение выявило различие в смертности при ДСУ в зависимости от варианта синдрома ( $p=0,041$ ) и наиболее неблагоприятными вариантами были “тахи-бради” и отказ СА-узла + СА блокада III.

2. За время наблюдения наименьшая частота смертельных исходов была выявлена при предсердной электростимуляции (5,5%), больше — при двухкамерной (11,7%), а наибольшая — при установке желудочковых кардиостимуляторов (24,6%). Смертность между группами достоверно различалась ( $p=0,049$ ).

3. Не выявлено достоверных изменений по кардиоваскулярным конечным точкам между синусовым ритмом и ритмом пейсмекеров ( $p>0,05$ ).

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

### Литература/References

1. Badykov MR, Badykova EA, Sagitov IS, Zagidullin NS. Sick sinus syndrome: current state and its genetical base. Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly 2015;3:49-53. (In Russ) Бадиков М. Р., Бадикова Е. А., Сагитов И. Ш., Загидуллин Н. Ш. Синдром слабости синусового узла: современное состояние проблемы и его генетические основы. Дневник Казанской медицинской школы. 2015;3:49-53.
2. John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. Circulation. 2016;133:1892-900. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011.
3. Zagidullin NS. Cardiac pacemaker channel I, and methods of its modulation. Ther. Archiv 2006;3:2-9. (In Russ) Загидуллин Н. Ш. Кардиальный пейсмекерный канал I и способы его модуляции. Тер. Архив. 2006;3:2-9.
4. Zamorano JS, Achenbach S, Baumgartner H, et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013;34:2281-29. doi:10.1093/eurpace/eut206.
5. Udo EO, Hemel van NM, Zuihoff NP, et al. Risk of heart failure- and cardiac death gradually increases with more right ventricular pacing. Int J Cardiol. 2015;185:95-100. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.053.
6. Auger D, Hoke U, Marsan NA, et al. Effect of induced LV dyssynchrony by right ventricular apical pacing on all-cause mortality and heart failure hospitalization rates at long-term follow-up. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014;25(6):631-7. doi:10.1111/jce.12397.
7. Chen S, Wang Z, Kiuchi MG, et al. Cardiac pacing strategies and post-implantation risk of atrial fibrillation and heart failure events in sinus node dysfunction patients: a collaborative analysis of over 6000 patients. Clin Res Cardiol. 2016;105(8):687-98. doi:10.1007/s00392-016-0973-1.
8. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, et al. Association of Sick Sinus Syndrome with Incident Cardiovascular Disease and Mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. PLOS one. 2014;9:10:e109662. doi:10.1371/journal.pone.0109662.
9. Flaker G, Greenspon A, Tardiff B, et al. Death in patients with permanent pacemakers for sick sinus syndrome. Am Heart J. 2003;146:887-93. doi:10.1016/S0002-8703(03)00429-0.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008;51(21):e1-e62. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.032.
11. Lau C-P, Tachapong N, Wang C-C, et al. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on longterm progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) Study. Circulation. 2013;128:687-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001644.
12. Nielsen JC, Thomsen PEB, Højberg S, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. Eur Heart J. 2011;32:686-96. doi:10.1093/eurheartj/ehr022.

## Эффективность применения триметазидина и фабомотизола в профилактике прогрессирования стенокардии и улучшении качества жизни у пациентов в районе вооружённого конфликта

Шахбиева З. Ю.<sup>1,2</sup>, Абдуллаев А. А.<sup>2</sup>, Исламова У. А.<sup>2</sup>, Абдулпатахов Д. Д.<sup>2</sup>, Абдуллаева А. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить эффективность добавления триметазидина и фабомотизола к стандартному лечению в профилактике прогрессирования стабильной стенокардии и улучшении качества жизни (КЖ) у пациентов в районе вооружённого конфликта.

**Материал и методы.** 112 пациентов с типичной стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК), проживающих в районе вооружённого конфликта Чеченской Республики, рандомизированы в две группы. В течение 6 мес. в контрольной 1-й группе у 54 пациентов использована стандартная терапия (изосорбид динитрат 40 мг/сут., метопролола тартрат 50-100 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., симвастатин 40 мг/сут.). В испытательной 2-й группе 58 пациентов дополнительно в сочетании со стандартной терапией принимали триметазидин 70 мг/сут. с фабомотизолом 30 мг/сут. Исходно и через 6 мес. определено качество жизни (КЖ) с использованием Сиэтлского опросника для больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire — SAQ): собирали информацию по кратности приступов стенокардии и дополнительному приему короткодействующего нитроглицерина в неделю, оценивали нежелательные явления.

**Результаты.** Частота приступов стенокардии и приема нитроглицерина у пациентов 2-й группы статистически значимо снизились после лечения по сравнению с таковыми в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе в результате лечения отмечалось статистически значимое увеличение показателей КЖ по сравнению с их исходными значениями по всем шкалам SAQ. В 1-й группе наблюдалась положительная динамика показателей опросника по шкале физических нагрузок ( $p < 0,01$ ), частоты приступов стенокардии ( $p < 0,001$ ) и отношения пациента к своей болезни ( $p < 0,05$ ). По шкалам удовлетворенности лечением, ограничения физических нагрузок и отношения к болезни различия между группами с улучшением КЖ во 2-й группе были статистически значимыми ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,01$ , соответственно).

**Заключение.** В 1-й группе наблюдается положительная динамика показателей КЖ по шкалам физических нагрузок ( $p < 0,01$ ), частоты приступов стенокардии ( $p < 0,001$ ) и отношения пациента к своей болезни ( $p < 0,05$ ). Включение триметазидина с фабомотизолом дополнительно к стандартному лечению во 2-й группе по шкалам удовлетворенности лечением, ограничения физических нагрузок и отношения к болезни различия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,01$ , соответственно). Частота приступов стенокардии и кратность приема нитроглицерина у пациентов 2-й группы статистически значимо снизились после лечения по сравнению с таковыми в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):58–63  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-58-63

**Ключевые слова:** триметазидин, фабомотизол, качество жизни, стабильная стенокардия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ГБУ Клиническая больница № 3 г. Грозный Минздрава Чеченской Республики, Грозный; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия.

Шахбиева З. Ю. — зав. терапевтическим отделением, заочный аспирант кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0001-8357-9369, Абдуллаев А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0001-5287-5827, Исламова У. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-1280-1505, Абдулпатахов Д. Д. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-5184-9800, Абдуллаева А. А. — студентка IV курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3483-3380.

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

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭС — экстремальные ситуации, SAQ — Seattle Angina Questionnaire.

Рукопись получена 13.01.2019

Рецензия получена 01.02.2019

Принята к публикации 08.02.2019



## The effectiveness of trimetazidine and fabomotizole in the prevention of angina progression and improvement of life quality in patients in area of armed conflict

Shakhbiyeva Z. Yu.<sup>1,2</sup>, Abdullaev A. A.<sup>2</sup>, Islamova U. A.<sup>2</sup>, Abdulpatakhov D. D.<sup>2</sup>, Abdullaeva A. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To assess the effectiveness of trimetazidine and fabomotizole adding to standard treatment in prevention of stable angina progression and improving of quality of life (QOL) in patients in area of armed conflict.

**Material and methods.** One hundred and twelve patients with stable angina of II-III functional class (FC) living in the area of armed conflict in Chechen Republic. All participants were randomized into two groups. Within 6 months 54 patients from control group used standard therapy (isosorbide dinitrate 40 mg/day, metoprolol tartrate 50-100 mg/day, acetylsalicylic acid 100 mg/day, simvastatin 40 mg/day). In the study group 58 patients additionally took trimetazidine 70 mg/day and fabomotizole 30 mg/day. We used Seattle Angina Questionnaire initially and after 6 months of treatment to determine QOL: frequency of angina attacks, nitroglycerin taking per week and adverse events were evaluated.

**Results.** The frequency of angina attacks and nitroglycerin taking in patients of study group significantly decreased after treatment compared with control group ( $p < 0,05$ ). In the study group, as a result of treatment, there was a

statistically significant increase in QOL compared with their initial values. In the control group there was a positive trend in following questionnaire scales: physical activity ( $p < 0,01$ ), angina frequency ( $p < 0,001$ ) and disease perception ( $p < 0,05$ ). According to scales of treatment satisfaction, physical limitation and disease perception, improvement of QOL in the study group were statistically significant comparing with control group ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,01$  and  $p < 0,01$ , respectively).

**Conclusion.** In the control group, there is a positive dynamics of QOL parameters on physical activity ( $p < 0,01$ ), frequency of angina attacks ( $p < 0,001$ ) and disease perception ( $p < 0,05$ ) scales. The inclusion of trimetazidine and fabomotizole to the standard treatment carries statistically significant improvement of treatment satisfaction, physical limitation and disease perception scales. The frequency of angina attacks and nitroglycerin taking in patients of study group significantly decreased after treatment compared with control group ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** trimetazidine, fabomotizole, quality of life, stable angina.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Clinical Hospital № 3, Grozny; <sup>2</sup>Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia.

Shakhbiyeva Z. Yu. ORCID: 0000-0001-8357-9369, Abdullaev A. A. ORCID: 0000-0001-5287-5827, Islamova U. A. ORCID: 0000-0002-1280-1505, Abdulpatkhov D. D. ORCID: 0000-0002-5184-9800, Abdullaeva A. ORCID: 0000-0002-3483-3380.

**Received:** 13.01.2019 **Revision Received:** 01.02.2019 **Accepted:** 08.02.2019

Эмоциональное напряжение, возникающее под воздействием негативных факторов окружающей среды, как известно, является одной из причин развития кардиоваскулярной патологии, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), аритмий, гипертонической болезни. Связь стресса и ишемии миокарда может объясняться не только увеличением активности симпатической части вегетативной нервной системы, рикошетной ваготонией, возрастанием потребности миокарда в кислороде, но и возрастанием агрегации тромбоцитов, атерогенных фракций липопротеинов в плазме крови, дисфункцией эндотелия, усилением воспаления. Анализ современных исследований показал, что различные психические факторы — депрессия, тревога и стресс могут быть связаны с повышением риска развития ИБС и неблагоприятным течением коронарного заболевания. Уникальной моделью для изучения последствий воздействия угрожающих факторов внешней среды на организм человека является стресс у жителей Чеченской Республики, жизнь которых сопряжена с большим количеством экстремальных ситуаций (ЭС). Резко возросшее количество жертв чрезвычайных ситуаций, противоправных действий (террор, грабежи, разбои, изнасилования), серьёзных конфликтов в обществе и микросоциуме привело к увеличению распространенности посттравматических стрессовых расстройств в обществе и микросоциуме среди населения и повысило интерес исследователей к этой проблеме. В то же время предлагаемые методы лечения психических расстройств недостаточно эффективно влияют на коронарное заболевание и нуждаются в более активном изучении [1, 2].

Наиболее часто встречающимся клиническим проявлением ИБС является стенокардия напряжения. Лечение пациентов с ИБС должно быть направлено, прежде всего, на улучшение прогноза жизни и предупреждение возникновения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности и внезапной смерти. Важной задачей является улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Рекомендуются применение короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии (ИБ). Для контроля частоты

сердечных сокращений (ЧСС) и приступов стенокардии препаратами 1-й линии выступают БАБ и блокаторы кальциевых каналов (IA). К препаратам 2-й линии, которые могут быть присоединены к препаратам 1-й линии, относят длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин — (IIa B) или триметазидин (IIb B) [3, 4]. В то же время патогенетически обоснованным и недостаточно изученным является использование в этом комплексе миокардиального цитопротектора триметазидина [5–7].

Учитывая вышеизложенное, необходимо отметить, что влияние ЭС на организм человека, лечение и профилактика возникающих заболеваний и обострения уже существующих сердечно-сосудистых заболеваний у жителей районов вооруженного конфликта, реабилитации — в доступной литературе пока освещены недостаточно. Следовательно, необходим постоянный поиск рациональных и безопасных комбинаций лекарственных средств для вторичной профилактики ИБС и ее осложнений, предупреждения оперативных вмешательств на коронарных артериях, что, несомненно, экономически целесообразно и для пациентов, и для здравоохранения.

Целью работы являлась оценка эффективности добавления триметазидина и фабомотизола к стандартному лечению для профилактики прогрессирования стабильной стенокардии и для улучшения качества жизни (КЖ) у пациентов в районе вооруженного конфликта.

### Материал и методы

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

В открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, проводимое в параллельных группах, вошли результаты полугодового динамического наблюдения 114 пациентов с типичной стабильной стенокардией, обоего пола, в Побединской участковой больнице ГБУ “Грозненская ЦРБ” в период с января 2011г по июнь 2018г. Ста-

**Таблица 1**  
**Исходная клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп**

| Показатель                        | Группа     |            | p    |
|-----------------------------------|------------|------------|------|
|                                   | 1-я (n=54) | 2-я (n=58) |      |
| Возраст, лет                      | 57,2±6,3   | 58,8±7,1   | 0,49 |
| Возраст (м >41, ж >43 лет), n (%) | 54 (48,2)  | 58 (51,8)  | 0,89 |
| Стенокардия:                      |            |            |      |
| II ФК                             | 37 (68,5)  | 35 (60,3)  | 0,52 |
| III ФК                            | 17 (31,5)  | 23 (39,7)  | 0,28 |
| Курение, n (%)                    | 13 (24,1)  | 17 (29,3)  | 0,14 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)     | 9 (16,7)   | 7 (12,1)   | 0,31 |
| Артериальная гипертензия, n (%)   | 26 (48,1)  | 33 (56,9)  | 0,57 |
| САД, мм рт.ст.                    | 130,3±11,2 | 129,2±10,4 | 0,43 |
| ДАД, мм рт.ст.                    | 79,5±7,1   | 80,2±7,0   | 0,47 |
| ЧСС, в мин                        | 67,3±8,1   | 69,0±9,7   | 0,12 |
| Масса тела, кг                    | 79,7±13,7  | 81,6±14,1  | 0,89 |
| Гиперхолестеринемия, n (%)        | 39 (72,2)  | 44 (75,8)  | 0,61 |
| Заболевания ЖКТ, n (%)            | 23 (42,6)  | 27 (46,6)  | 0,29 |
| ХОБЛ, n (%)                       | 5 (9,3)    | 8 (13,8)   | 0,40 |

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

бильную типичную стенокардию диагностировали согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008) [3] и рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2013) [4] при ее соответствии трем признакам: наличие характерного качества и продолжительности загрудинного дискомфорта; провоцирование стенокардии физическим или эмоциональным стрессом и ее исчезновение в покое в течение нескольких минут или после приема нитроглицерина. Тяжесть ее (I-IV функционального класса (ФК)) определяли согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (1974) по провоцированию стенокардии различным уровнем физической нагрузки.

**Критерии включения в исследование:** пациенты в возрасте 40-60 лет с диагнозом типичной стенокардии II-III ФК; добровольное информированное согласие пациента; постоянное проживание в районе вооруженного конфликта в течение последних 10 лет; изначально высокая готовность следовать предписаниям врача.

**Критерии невключения в исследование:** невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение его требований; участие пациента в любом другом исследовании; пациенты с другими формами ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз); пациенты

с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования (хроническая обструктивная болезнь легких, органическое поражение центральной нервной системы, больные с хронической болезнью почек или печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями и др.).

**Критерии исключения из исследования:** решение пациента прекратить свое участие в исследовании; появление в процессе исследования критериев не-включения и побочных действий лекарственных препаратов; несоблюдение протокола исследования (режима приема лекарственных препаратов).

Пациенты со стабильной стенокардией II-III ФК были рандомизированы в две группы (табл. 1), сопоставимые по ФК стенокардии, полу, возрасту, уровню артериального давления (АД), массе тела, сопутствующим заболеваниям ( $p>0,05$ ). Рандомизация осуществлялась централизованно путем телефонного звонка независимому оператору, отвечающему за рандомизацию, пациенты были распределены в группы в соотношении 1:1. На начальном этапе в исследование было включено 120 пациентов со стабильной стенокардией. В дальнейшем из анализа были исключены 8 чел. (6,7%) в связи с несоблюдением протокола исследования. Следовательно, в повторном обследовании через 6 мес. приняли участие 54 пациента — 1-й (контрольной) и 58 — 2-й (испытуемой) групп наблюдения.

В 1-й группе применялось стандартное лечение, включавшее приём пролонгированного изосорбида динитрата (20 мг/сут. в течение 10-20 дней), метопролола тартрата (50-100 мг/сут.), ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут.), симвастина (40 мг/сут.) и по показаниям — других средств. Во 2-й группе ( $n=58$ ) пациентам в сочетании со стандартным лечением назначали триметазидин (70 мг/сут.) и фабомотизол (30 мг/сут.). У части пациентов при АД  $>140/90$  мм рт.ст. или ЧСС в покое  $>70$  в 1 мин дозу метопролола титровали до 100 мг/сут.

В течение всего периода лечения пациенты заполняли дневники регистрации приступов стенокардии и дополнительного приема нитроглицерина, все другие антиангинальные препараты отменялись. Во время начального и конечного визитов пациентов проверяли их клиническое состояние, собирали информацию о кратности приступов стенокардии и дополнительному приему нитроглицерина в неделю, оценивали нежелательные явления и проводили контроль приверженности их назначенному лечению.

Для исследования КЖ в обеих группах использовали Сиэтлский специализированный опросник КЖ для больных стенокардией — Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [8], рекомендованный Американским обществом кардиологов для оценки КЖ, как

в клинических исследованиях, так и в специальных программах. При обоих визитах пациенты в присутствии врача заполняли данный опросник SAQ, который позволяет оценить КЖ пациента по 5 шкалам с оценкой наиболее важных аспектов ИБС: ограниченный физических нагрузок PL (Physical limitation), стабильности приступов AS (Angina stability), частоты приступов AF (Angina frequency), удовлетворенности лечением TS (Treatment satisfaction), отношения к болезни DP (Disease perception). Опросник состоит из 19 вопросов, каждая шкала включает диапазон от 0 до 100 баллов. При этом, более высокие оценки свидетельствуют о лучшем функциональном состоянии. Опросник заполняется самостоятельно пациентом, который отмечает соответствующие его состоянию ответы напротив каждого вопроса в таблице.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 StatSoft. Выбор методов статистической обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали U-критерий Манна-Уитни, для зависимых групп — t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . При анализе КЖ результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

### Результаты

В таблице 2 отражена динамика средней недельной частоты приступов стабильной стенокардии напряжения II-III ФК на протяжении 6 мес. лечения. Частота приступов стенокардии и приема нитроглицерина у пациентов 2-й группы, принимавших триметазилин с фабомотизолом, статистически значимо снизились после лечения по сравнению с таковыми в 1-й группе.

В 1-й группе (табл. 2) наблюдалась положительная динамика показателей опросника по шкале физических нагрузок ( $p < 0,01$ ), частоты приступов стенокардии ( $p < 0,001$ ) и отношения пациента к своей болезни ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе в результате лечения отмечалась статистически значимая динамика показателей КЖ, отражающая их увеличение по сравнению с исходными значениями показателей по всем шкалам SAQ.

По шкалам удовлетворенности лечением, ограничения физических нагрузок и отношения к болезни различия между группами с улучшением КЖ во 2-й группе были статистически значимыми ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ , соответственно) (табл. 3).

Приступая к обсуждению полученных результатов в данном исследовании, считаем целесообразным ознакомить читателей с краткой исторической справ-

Таблица 2

#### Недельная частота приступов стенокардии и приема нитроглицерина исходно и в конце лечения

| Исследуемый параметр (до и после лечения) | 1-я группа (n=54) | 2-я группа (n=58) | p (между группами) |
|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Приступы стенокардии:                     |                   |                   |                    |
| до лечения                                | 4 (2; 5)          | 5 (2; 5)          | 0,22               |
| после лечения                             | 3 (2; 4)          | 2 (1; 3)*         | 0,02               |
| Прием нитроглицерина:                     |                   |                   |                    |
| до лечения                                | 3 (1; 4)          | 4 (2; 4)          | 0,99               |
| после лечения                             | 2 (2; 3)          | 2 (1; 2)*         | 0,02               |

**Примечание:** данные представлены в виде Me (25%; 75%), \* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным визитом.

Таблица 3

#### КЖ по шкалам опросника SAQ исходно и в конце лечения ( $M \pm m$ )

| Шкала | Визит         | 1-я группа (n=54)   | 2-я группа (n=58)   | P (между группами) |
|-------|---------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| PL    | До лечения    | 56,73 $\pm$ 1,08    | 67,48 $\pm$ 1,23    | $P < 0,05$         |
|       | После лечения | 61,36 $\pm$ 1,07**  | 11,60 $\pm$ 1,15**  | $P < 0,01$         |
| AS    | До лечения    | 47,50 $\pm$ 2,96    | 52,19 $\pm$ 2,48    | $P = 0,77$         |
|       | После лечения | 54,72 $\pm$ 2,15    | 64,6 $\pm$ 2,82**   | $P = 0,13$         |
| AF    | До лечения    | 50,66 $\pm$ 1,39    | 53,85 $\pm$ 1,57    | $P = 0,25$         |
|       | После лечения | 59,38 $\pm$ 1,71*** | 67,11 $\pm$ 1,44*** | $P = 0,38$         |
| TS    | До лечения    | 69,58 $\pm$ 1,39    | 70,53 $\pm$ 1,34    | $P = 0,87$         |
|       | После лечения | 73,58 $\pm$ 1,52    | 82,62 $\pm$ 1,43*** | $P = 0,01$         |
| DP    | До лечения    | 58,99 $\pm$ 1,47    | 64,81 $\pm$ 1,65    | $P = 0,32$         |
|       | После лечения | 67,28 $\pm$ 1,72*   | 75,19 $\pm$ 1,58*** | $P < 0,01$         |

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — в сравнении с исходными данными в группе.

кой. Чеченский вооруженный конфликт в 1994–1996гг — военные действия между российскими федеральными войсками (силами) и вооруженными формированиями Чеченской Республики Ичкерия, созданными в нарушение законодательства РФ. В сентябре 1999г началась новая фаза чеченской военной кампании, которая получила название контртеррористической операции (КТО) на Северном Кавказе. С середины апреля 2016г Национальный антитеррористический комитет (НАК) России отменил режим КТО на территории Чеченской Республики. На протяжении всего этого периода жители Чеченской Республики и соседних северокавказских республик, военнослужащие, полицейские, принимавшие участие в разрешении конфликта, и члены их семей испытывали действие всего разнообразия стрессовых факторов, свойственных для периода вооруженного конфликта и приводящих к посттравматическим стрессовым расстройствам.

Целью данного исследования явился поиск возможностей для минимизации провоцирующего действия факторов вооруженного конфликта на обострение стабильной ИБС (стенокардия напряжения)

и ухудшение КЖ использованием в комплексном лечении пациентов триметазидина и фабомотизола. Для выполнения этой цели рандомизированы 2 группы пациентов со стабильной типичной стенокардией из района вооруженного конфликта, в одной из которых в качестве дополнения к стандартному лечению использованы триметазидин и фабомотизол. Выявлено преимущество этой комбинации в дополнение к стандартному лечению, рекомендованному Европейским обществом кардиологов для предупреждения инфаркта миокарда, внезапной смерти и продления жизни [4], в улучшении КЖ пациентов.

Нами выявлено уменьшение частоты приступов стенокардии и кратности приема нитроглицерина, статистически значимое улучшение КЖ по шкалам физических нагрузок ( $p < 0,01$ ), частоты приступов стенокардии ( $p < 0,001$ ) и отношения пациента к своей болезни ( $p < 0,05$ ) на фоне дополнительного приема триметазидина и фабомотизола.

Триметазидин способствует улучшению резерва коронарного кровотока, уменьшению выраженности ангинозного синдрома и повышению переносимости физической нагрузки. Он способен улучшать энергетический статус миокардиоцитов с увеличением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) на 33%, повышать соотношение фосфокреатин/АТФ, улучшать функционирование трансмембранных ионных каналов миокардиоцитов. Все это обеспечивает препарату возможность уменьшения имеющегося при ишемии дисбаланса между потреблением и доставкой энергии и, таким образом, реализации полноценного стойкого антиангинального эффекта. Существенно, что при этом препарат не оказывает каких-либо гемодинамических эффектов (ввиду чего может быть использован для контроля стенокардии в т.ч. и у лиц с низкими уровнями АД). Более того, триметазидин представляет ценный препарат для мужчин со стенокардией, имеющих эректильную дисфункцию, которые принимают ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и вследствие этого не должны получать нитраты [9]. Предотвращение боли (самого позднего в ишемическом каскаде проявления) происходит при использовании триметазидина на самых первых этапах ишемии — на уровне нарушения метаболизма, что не позволяет развиваться и более поздним изменениям: нарушениям сократимости миокарда, ишемическим изменениям на ЭКГ, боли [10].

В ранее проведенном Исламовой УА, и др. (2010), как и в нашем исследовании дополнение триметазидином стандартного лечения пациентов со стенокардией в постинфарктном периоде привело к уменьшению частоты регистрации эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, что способствовало предупреждению электрической нестабильности сердца [11]. В одном

из недавних мета-анализов [12], включавшем 18 плацебо-контролируемых исследований, триметазидин, применявшийся в дополнение к исходной антиангинальной терапии, приводил к отчетливому уменьшению количества приступов стенокардии, а также существенному улучшению переносимости физической нагрузки (с возрастанием на 45 сек общей длительности нагрузки и увеличением на 54 сек периода времени до возникновения ангинозного эпизода).

Прием препарата триметазидина пациенты перенесли хорошо. Побочные эффекты имели место у 7 пациентов (диспептические явления — у троих, астения — у двоих и легкие головокружения — у двоих) имели транзиторный характер и не потребовали отмены лечения.

Фабомотизол, который был нами назначен пациентам 2-й группы из района вооруженного конфликта вместе с триметазидином, необходим для профилактики развития и устранения тревожно-депрессивного синдрома, который имел место по клиническим проявлениям у каждого второго из них. В центральной нервной системе при патологической тревоге резко снижается чувствительность рецепторного аппарата к наиболее мощному тормозному медиатору — гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). Фабомотизол способствует стабилизации ГАМК-рецепторов, восстановлению их чувствительности к собственным медиаторам торможения и естественного механизма защиты нервной системы от стресса. Он лишен побочных эффектов бензодиазепинов, снижающих физическое состояние и работоспособность пациентов. У 20 больных гипертонической болезнью и у 20 больных ИБС со стенокардией фабомотизол в дозе 30 мг/сут. в сочетании со стандартной терапией через 2 мес. лечения улучшил их КЖ по пяти шкалам. При этом отмечалось стабильное сохранение хорошего самочувствия больных, снижалась интенсивность болевых ощущений, улучшились общий фон настроения и жизненный тонус, повысилась социальная активность, была устранена тревожно-депрессивная симптоматика [13]. Фабомотизол является эффективным и безопасным препаратом выбора для лечения тревоги у больных с сердечно-сосудистой патологией и позволяет оптимизировать терапию артериальной гипертензии, ИБС и аритмий у пациентов со стрессом и тревогой [14, 15].

### Заключение

В контрольной группе стандартное лечение (нитраты, бета-адреноблокаторы, антиагреганты тромбоцитов, статины) у пациентов с типичной стабильной стенокардией II-III ФК, проживающих в районе вооруженного конфликта, наблюдается положительная динамика показателей КЖ по шкалам физических нагрузок ( $p < 0,01$ ), частоты присту-

пов стенокардии ( $p < 0,001$ ) и отношения пациента к своей болезни ( $p < 0,05$ ) (Сиэтлский опросник).

Включение триметазидина с фабомотизолом дополнительно к стандартному лечению с улучшением КЖ во 2-й группе по шкалам удовлетворенности лечением, ограничения физических нагрузок и отношения к болезни различия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,01$ , соответственно). Частота приступов стенокардии и кратность приема нитроглицерина у пациентов 2-й группы, принимавших триметазидин с фабомотизолом, статистически значимо снизились

после лечения по сравнению с таковыми в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

Ограничения: малое число наблюдений и отсутствие данных о тревожности и депрессии не позволяет исследовать разные корреляционные связи; комплексное лечение затрудняет определить эффективность каждого компонента комбинации в отдельности.

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

## Литература/References

1. Belyalov FI. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. Therapeutic archive. 2017;89(8):104-9. (In Russ.) Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;89(8):104-9. doi:10.17116/terarkh2017898104-109.
2. Posttraumatic stress disorder. International (Russia-Armenia-Belarus-Ukraine) collective monograph edited by Soldatkin V.A.; GBOU VPO RostGMU of Russian Ministry of health. Rostov-on-Don: Publishing house of RostGMU 2015:624 page. ISBN 978-5-7453-0511-5. (In Russ.) Посттравматическое стрессовое расстройство. Международная (Россия-Армения-Беларусь-Украина) коллективная монография под редакцией д.м.н. Солдаткина В.А.; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ. 2015:624 с. ISBN 978-5-7453-0511-5.
3. VNOK. Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendations (2nd revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6).Suppl. 4. (In Russ.) ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. (2-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6).Прил. 4.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
5. Didigova RT, Bulgucheva ZZ, Ugurchieva ZO, et al. Assessment of the quality of life of patients with coronary artery disease in conditions of a single republic of the North Caucasus. Russian Journal of Cardiology. 2011;5:71-6. (In Russ.) Дидигова Р.Т., Булгучева З.З., Угурчиева З.О. и др. Оценка качества жизни пациентов с ИБС в условиях отдельно взятой республики Северного Кавказа. Российский кардиологический журнал. 2011;5:71-6. doi:10.15829/1560-4071-2011-5-71-76.
6. Dorofeeva NP, Ivanchenko DN, Mashtalova OG, et al. Quality of life in patients with coronary heart disease. Clinical practice. 2017;1:25-9. (In Russ.) Дорофеева Н.П., Иванченко Д.Н., Машталова О.Г. и др. Качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца. Клиническая практика. 2017;1:25-9. doi:10.17816/clinpract8125-29.
7. Nagibina YuV, Zaharova LA. Medical and social features of patients with coronary heart disease and quality of life. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(3):155-9. (In Russ.) Нагибина Ю.В., Захарова Л.А. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца и качество жизни. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):155-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-155-159.
8. Seattle Angina Questionnaire. <http://therapy.irkutsk.ru/doc/saq.pdf>.
9. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and Newer Antianginals. In: Opie LH, Gersh BJ, Eds., Drugs for the Heart, Elsevier, Amsterdam. 2012:38-64. ISBN: 978-1-4160-6158-8.
10. Glezer MG, Astashkin EI, Novikova MV. Treatment of stable angina: current state of the issue. PHARMATECA. 2013;18:31-8. (In Russ.) Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса. ФАРМАТЕКА. 2013;18:31-8.
11. Islamova UA, Gafurova RM, Abdullaev AA, et al. Holter ECG monitoring and treatment effectiveness control in patients after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2010;6:23. (In Russ.) Исламова У.А., Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А. и др. Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в контроле эффективности лечения пациентов в постинфарктном периоде. Российский кардиологический журнал. 2010;6:23-7. doi:10.15829/1560-4071-2010-6-23-7.
12. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, et al Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology. 2011;120(2):59-72. doi:10.1159/000332369.
13. Zhidkikh BD. The effectiveness of Afobazole in the treatment of cardiac patients. Vrach. 2014;8:32-7. (In Russ.) Жидких Б.Д. Эффективность Афобазола в лечении кардиологических больных. Врач. 2014;8:32-7.
14. Medvedev VE. Therapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases (experience with afobazole). Archive of Internal Medicine. 2013;3(11):70-6. (In Russ.) Медведев В.Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола). Архив внутренней медицины. 2013;3(11):70-6. doi:10.20514/2226-6704-2013-03-70-76.
15. Wei J, Rooks C, Ramadan R, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. The American journal of cardiology. 2014;114:187-92. doi:10.1016/j.amjcard.2014.04.022.

**Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий**

Скирденко Ю. П., Николаев Н. А.

**Цель.** Количественно изучить приверженность к лечению и её роль в реализации фатальных осложнений антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В открытом наблюдательном контролируемом проспективном исследовании у 109 больных ФП в условиях реальной клинической практики изучена антитромботическая терапия и количественно, с использованием специализированного опросника "КОП-25" оценена приверженность к лечению. В динамике регистрировали наличие и особенности тромбозомболических и геморрагических осложнений. Для статистической обработки данных применяли Student's t-test, критерии Pearson, Kolmogorov-Smirnov, Wald-Wolfowitz runs test и Mann-Whitney U test, расчёт относительного риска (RR).

**Результаты.** Впервые у больных ФП выявлен статистически значимо высокий относительный риск развития жизнеугрожающих и летальных осложнений антикоагулянтной терапии варфарином при недостаточной приверженности к медицинскому сопровождению (RR=8,0; [1,728;37,027];  $p<0,05$ ) и лекарственной терапии (RR=7,0; [1,493;32,819];  $p<0,05$ ). При этом у больных ФП не удалось обнаружить связи между уровнем приверженности к лечению и риском терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) — у получавших эти препараты респондентов с достигнутой общей первичной конечной точкой, отсутствовала связь относительного риска с уровнем приверженности к лечению (RR=1,0; [0,106;9,445];  $p<0,05$ ).

**Заключение.** В исследовании впервые показано, что у больных ФП наиболее неблагоприятным прогностическим фактором развития жизнеугрожающих и летальных осложнений на фоне приёма варфарина является низкая приверженность к модификации образа жизни и лекарственной терапии. В то же время, у больных ФП, получающих в качестве антикоагулянтов ПОАК, отсутствовала связь приверженности к лечению с развитием геморрагических или тромбозомболических осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-64-69>

**Ключевые слова:** приверженность, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия.

Скирденко Ю. П.\* — ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Николаев Н. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-3758-4930.

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

julija-loseva1@yandex.ru

МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, RE-LY — Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy, ROCKET AF — Japanese Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Рукопись получена 17.06.2018

Рецензия получена 24.07.2018

Принята к публикации 01.10.2018

**Contribution of anticoagulant therapy adherence to the risk of complications of atrial fibrillation**

Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A.

**Aim.** To study compliance and its role in the development of the fatal complications of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** Antithrombotic therapy and compliance were studied in an open observational controlled prospective study with 109 AF patients. The dynamics and presence of thromboembolic and hemorrhagic complications were recorded.

**Results.** For the first time in patients with AF, we detected a significantly high relative risk of development of life-threatening and lethal complications of anticoagulant therapy with warfarin with insufficient compliance (RR=8,0; [1,728;37,027];  $p<0,05$ ) and drug therapy (RR=7,0; [1,493;32,819];  $p<0,05$ ). At the same time, patients with AF could not detect any links between the level compliance and the risk of treatment with directly acting oral anticoagulants (DAOA) — patients who achieved a common primary endpoint had no association between the relative risk and the level of compliance (RR=1,0; [0,106;9,445];  $p<0,05$ ).

**Conclusion.** The study showed for the first time that in patients with AF, the most unfavorable prognostic factor in the development of life-threatening and lethal complications with warfarin taking is low adherence to lifestyle modification and drug therapy. At the same time, in patients with AF, who receive DAOA as

anticoagulants, there was no connection between compliance and the development of hemorrhagic or thromboembolic complications.

**Russian Journal of Cardiology.** 2019;24(2):64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-64-69>

**Key words:** adherence, warfarin, directly acting oral anticoagulants, atrial fibrillation.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Skirdenko Yu. P. ORCID: 0000-0002-6225-2444, Nikolaev N. A. ORCID: 0000-0002-3758-4930.

**Received:** 17.06.2018 **Revision Received:** 24.07.2018 **Accepted:** 01.10.2018

Более половины кардиоэмболических острых нарушений мозгового кровообращения связано с неклапанной ФП, а около 45% из них фатальные или с тяжелыми неврологическими нарушениями [1]. Очевидно, что залогом эффективного лечения,

уменьшения частоты осложнений и улучшения отдаленных клинических исходов у таких больных является достаточная приверженность к антикоагулянтной терапии. Низкая приверженность к антикоагулянтам ассоциирована с ростом числа как

тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений, поэтому перед принятием решения об их использовании на длительную перспективу необходимо выбирать препарат, обеспечивающий хорошую приверженность пациента к лечению [2]. Наиболее ярко проблемы низкой приверженности проявляются для препаратов с узким терапевтическим окном, к которым, прежде всего, относится варфарин [1]. Согласно анализу “Базы данных общей практики” в Великобритании (41910 больных ФП), 30% пациентов, получавших варфарин, прекратили прием препарата в течение первого года терапии [3].

Более высокой приверженности к лечению прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) должны способствовать отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании международного нормализованного отношения (МНО), и более низкий риск взаимодействия с другими препаратами по сравнению с варфарином. Однако, как показали результаты рандомизированных исследований ROCKET AF и ARISTOTLE, у пациентов с неклапанной ФП приверженность к лечению ривароксабаном и апиксабаном на протяжении 2 лет была сопоставима с таковой для варфарина (76-78%), в то время как терапия дабигатраном в исследовании RE-LY ассоциировалась даже с более низкой приверженностью в сравнении с варфарином (79% против 83%) [4-6].

В условиях реальной клинической практики тщательное наблюдение за пациентами, получающими ПОАК, не является распространенным подходом, тогда как пациенты, принимающие варфарин, имеют возможность регулярно контактировать с врачом в связи с необходимостью контролировать МНО. Возможно, этим объясняются результаты работы Patel SI (2017), проводившейся в 2011-2013гг, в которой продемонстрировано, что только 34% больных были привержены к терапии антикоагулянтами [6], при этом комплайнс среди больных, принимающих ПОАК и варфарин, был сопоставим.

В исследованиях по оценке приверженности к ПОАК и варфарину используются различные методы и вероятно с этим связаны зачастую противоречащие друг другу результаты. В наблюдательных исследованиях реальной клинической практики выявлены разнородные (39-84%) показатели приверженности к лечению варфарином [7-9]. В первых исследованиях приверженности к терапии ривароксабаном и дабигатраном ее показатели составили 63-86% [7, 9, 10].

Высокая стоимость продолжительной по времени терапии ПОАК отражается на приверженности, что подтверждается результатами регистра ПРОФИЛЬ: из 70 пациентов, согласившихся принимать ПОАК на референсном визите, к повторному визиту 29

человек (41,4%) отказались от лечения ПОАК, в 23,9% из-за цены данных препаратов [11].

В ретроспективном исследовании базы данных Healthcare System, выполненном Borne RT, et al. (2017), [12] показано, что в условиях реальной клинической практики до 1/4 всех пациентов с ФП имеют недостаточную приверженность к лечению ПОАК, что может приводить к увеличению у них риска инсульта и смерти от всех причин. Collings SL, et al. (2017) [13] “удержание” на терапии антикоагулянтами в течение 12 мес. составило 57,5% для варфарина, 56,6% — для ривароксабана, 50,1% — для дабигатрана и 62,9% — для апиксабана.

Таким образом, исследования приверженности к варфарину и ПОАК немногочисленны и неоднозначны, а сравнительный анализ влияния приверженности на исходы терапии варфарином и ПОАК нами не обнаружен вовсе [14]. Не вызывает сомнений, что весьма актуальна объективная количественная оценка приверженности к лечению и ее вклада в реализацию осложнений антикоагулянтной терапии.

### Материал и методы

В открытое обсервационное контролируемое проспективное исследование, выполненное на стационарной клинической базе ОмГМУ, было включено 109 больных ФП (расчет выборки по R. Lehr при доверительной вероятности 95% с доверительным интервалом  $\pm 5\%$ ) без выраженных клапанных пороков сердца, протезированных клапанов, тиреотоксикоза, а также других заболеваний способных значительно повлиять на результаты. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом ОмГМУ. У всех испытуемых было получено письменное информированное согласие. Наблюдали 53 мужчин (средний возраст  $64,72 \pm 10,5$  лет) и 56 женщин (средний возраст  $66,36 \pm 8,1$  лет). Период мониторинга по каждому респонденту составил не менее 6 мес. По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc большинство респондентов (73,4%) имели высокий риск развития ишемического инсульта, а по шкале HAS-BLED абсолютное большинство респондентов (91,7%) относились к группе низкого риска развития кровотечений.

Приверженность к лечению рассчитывали с использованием опросника количественной оценки приверженности к лечению “КОП-25” [15]. Приверженность в интервале 50-100% интерпретировали как достаточную, менее 50% — как недостаточную.

На контрольном визите оценивали наличие и особенности тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В качестве первичной конечной точки исследования рассматривалось развитие тромбоэмболического события (транзиторная ишемическая атака и/или острое нарушение мозгового кровоснабжения, в том числе завершившееся летальным исходом).

Таблица 1

## Модификация антитромботической терапии респондентов в период исследования

| Препараты     | Респонденты: количество, % |                    | Pearson, $\chi^2$         |
|---------------|----------------------------|--------------------|---------------------------|
|               | Визит 1<br>(n=109)         | Визит 2<br>(n=109) |                           |
| Антиагреганты | 40 (36,7)                  | 45 (41,3)          | $\chi^2=1,15$ , $p<0,56$  |
| Варфарин      | 45 (41,3)                  | 49 (44,9)          | $\chi^2=0,65$ , $p<0,72$  |
| ПОАК          | 24 (22,0)                  | 15 (13,8)          | $\chi^2=10,96$ , $p<0,00$ |

Для статистической обработки данных, если распределение в выборках удовлетворяло требованиям параметрического исследования, применяли Student's t-test. В альтернативных случаях применяли непараметрические методы (критерии Pearson, Kolmogorov-Smirnov, Wald-Wolfowitz runs test и Mann-Whitney U test). Для оценки вероятности наступления исследуемого события у лиц с изучаемым фактором риска применяли показатель "относительный риск" (RR).

## Результаты

Исследование выполнено в условиях реальной клинической практики и было наблюдательным, поэтому авторы учитывали, что не все пациенты получали антитромботическую терапию, адекватную современным доказательным подходам. Несмотря на то, что начиная с 2017г национальными клиническими рекомендациями однозначно не рекомендовано использование антиагрегантов или их комбинации для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП [1], респондентами настоящего исследования они активно использовались. Другой особенностью, связанной с реальной практикой, явилось то, что за время наблюдения у значительного количества респондентов произошла смена антитромботической терапии (осуществлённая как врачом, так и респондентом самостоятельно). Спектр модификации антитромботической терапии за период исследования представлен в таблице 1.

Одной из важных особенностей модификации антитромботической терапии явилось значимое уменьшение доли ПОАК среди принимаемых препаратов. В интервью респонденты наиболее значимыми причинами отказа от ПОАК в большинстве случаев называли стоимость терапии. Отказ от варфарина обосновывался неудобствами, вызываемыми необходимостью контроля МНО, соблюдением диеты, возникновением частых необильных кровотечений различных локализаций.

За период наблюдения было зарегистрировано 43 случая осложнений антитромботической терапии, в том числе 35 случаев (18 женщин, 17 мужчин) геморрагических и 8 случаев (2 женщины, 6 мужчин) тромбоэмболических, 3 из которых — летальные. Итого

Таблица 2

## Структура осложнений антитромботической терапии

| Препараты     | Респонденты:<br>количество, % | Осложнения: случаев, % |                      |
|---------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|
|               |                               | Геморрагические        | Тромбоэмболические   |
| Антиагреганты | 40 (36,7)                     | 10 (25)                | 4 (7,5)              |
| Варфарин      | 45 (41,3)                     | 18 <sup>1,2</sup> (40) | 3 (6,7)              |
| ПОАК          | 24 (22,0)                     | 7 (29,2)               | 1 <sup>3</sup> (4,2) |

Примечание: <sup>1</sup> — варфарин/ПОАК, Pearson,  $\chi^2=8,99$ ,  $p<0,01$ , <sup>2</sup> — варфарин/антиагреганты, Pearson,  $\chi^2=20,25$ ,  $p<0,00$ , <sup>3</sup> — ПОАК/антиагреганты, Pearson,  $\chi^2=7,57$ ,  $p<0,02$ .

те или иные осложнения терапии имело 39,4% респондентов (табл. 2).

При анализе геморрагических осложнений, выявлено значимо большее их количество при приёме варфарина, чем ПОАК и антиагрегантов. Среди выявленных 8 тромбоэмболических осложнений 3 были летальными (2 на варфарине, 1 на ПОАК). Полученные в исследовании данные о количестве осложнений антитромботической терапии оказались выше, чем литературные, что в первую очередь объясняется сплошным учетом всех, в том числе и клинически малозначимых кровотечений (десневые, необильные носовые и т.д.). Такие кровотечения в исследовании выявляли и учитывали целенаправленно, так как несмотря на то, что согласно клиническим рекомендациям такого рода кровотечения как правило не должны приводить к отмене (или замене) антикоагулянта, в реальной практике их наличие часто приводит к коррекции терапии либо врачом, либо самим пациентом. Эти кровотечения не опасны для жизни больного, но значимо снижают приверженность к терапии.

Оказалось, что уровни всех видов приверженности у респондентов без осложнений были значимо выше, чем у респондентов с развившимися осложнениями (табл. 3).

Анализ осложнений у принимающих варфарин респондентов с достаточной и недостаточной приверженностью показал, что в целом по выборке также существовали значимые различия в количестве осложнений, при этом их количество по всем параметрам было значимо большим в группе недостаточной приверженности (табл. 4).

Интересно, что у респондентов, принимающих ПОАК, также были выявлены различия по количеству осложнений в зависимости от уровня приверженности, при этом по критериям приверженности к лекарственной терапии и модификации образа жизни они оказались статистически значимыми (табл. 5).

У больных ФП респондентов в зависимости от выявленных уровней приверженности к медицинскому сопровождению, модификации образа жизни, лекарственной терапии и интегральной приверженно-

Таблица 3

Приверженность у респондентов с осложнениями

| Осложнения за период наблюдения случаев | Показатели приверженности |                          |                          |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                         | C <sub>m</sub>            | C <sub>c</sub>           | C <sub>d</sub>           |
| Есть                                    | 59,9 <sup>1</sup> ±20,16  | 56,1 <sup>2</sup> ±19,52 | 64,7 <sup>3</sup> ±20,14 |
| Нет                                     | 68,4±19,36                | 62,1±18,64               | 68,9±19,61               |

Примечание: <sup>1</sup> — Student's t-test, p=0,0403, <sup>2</sup> — Student's t-test, p=0,1254, <sup>3</sup> — Student's t-test, p=0,3109.

Таблица 4

Осложнения терапии варфарином у респондентов в группах с достаточной и недостаточной приверженностью

| Осложнения за период наблюдения случаев | Показатели приверженности |            |                         |            |                         |            |
|-----------------------------------------|---------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
|                                         | C <sub>m</sub>            |            | C <sub>c</sub>          |            | C <sub>d</sub>          |            |
|                                         | <50%, n=9                 | >50%, n=36 | <50%, n=15              | >50%, n=30 | <50%, n=10              | >50%, n=35 |
| Есть                                    | 7                         | 14         | 9                       | 12         | 6                       | 15         |
| Нет                                     | 77,8                      | 38,8       | 60                      | 40         | 60                      | 42,9       |
| Pearson, $\chi^2$                       | $\chi^2=70,32$ , p<0,00   |            | $\chi^2=14,49$ , p<0,00 |            | $\chi^2=10,07$ , p<0,01 |            |

Таблица 5

Осложнения терапии ПОАК у респондентов в группах с достаточной и недостаточной приверженностью

| Осложнения за период наблюдения случаев | Показатели приверженности |            |                         |            |                        |            |
|-----------------------------------------|---------------------------|------------|-------------------------|------------|------------------------|------------|
|                                         | C <sub>m</sub>            |            | C <sub>c</sub>          |            | C <sub>d</sub>         |            |
|                                         | <50%, n=6                 | >50%, n=18 | <50%, n=7               | >50%, n=17 | <50%, n=4              | >50%, n=20 |
| Есть                                    | 2                         | 6          | 1                       | 7          | 1                      | 7          |
| Нет                                     | 33,3                      | 33,3       | 14,3                    | 41,2       | 25                     | 35         |
| Pearson, $\chi^2$                       | $\chi^2=0,00$ , p<1,00    |            | $\chi^2=39,52$ , p<0,00 |            | $\chi^2=6,43$ , p<0,04 |            |

сти к лечению был рассчитан относительный риск исходов по критериям первичных конечных точек на фоне проводимой антитромботической терапии (табл. 6). По этим критериям расчётные значения относительного риска существенно превышали его стандартную ошибку, однако размах границ доверительного интервала (95% ДИ) не позволил расценить выявленную тенденцию как статистически значимую.

Наиболее существенные результаты были получены при оценке относительного риска контролируемых исходов с учётом дополнительной стратификации выборки по виду применённых антитромботических средств.

У респондентов, с достигнутой общей первичной конечной точкой, получавших ПОАК, отсутствовала связь величины относительного риска с уровнем приверженности к лечению. Во всех случаях значения стандартной ошибки превышали соответствующие значения относительного риска и размах доверительного интервала, что ни по одному контролируемому показателю

Таблица 6

Относительный риск развития исходов по критериям первичной конечной точки на фоне антитромботической терапии, в зависимости от уровня приверженности к лечению больных ФП респондентов

| Критерий                                    | Виды приверженности |                |                |
|---------------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|
|                                             | C <sub>m</sub>      | C <sub>c</sub> | C <sub>d</sub> |
| Относительный риск (RR)                     | 2,125               | 3,243          | 3,360          |
| Стандартная ошибка относительного риска (S) | 0,693               | 0,702          | 0,669          |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)                  | 0,547               | 0,820          | 0,905          |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)                 | 8,261               | 12,832         | 12,478         |

Таблица 7

Относительный риск развития исходов по критериям первичной конечной точки на фоне антитромботической терапии ПОАК, в зависимости от уровня приверженности к лечению больных ФП респондентов

| Критерий                                    | Виды приверженности |                |                |
|---------------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|
|                                             | C <sub>m</sub>      | C <sub>c</sub> | C <sub>d</sub> |
| Относительный риск (RR)                     | 1,900               | 0,000          | 1,000          |
| Стандартная ошибка относительного риска (S) | 1,117               | Infinity       | 1,146          |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)                  | 0,213               | 0,000          | 0,106          |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)                 | 16,961              | NaN            | 9,445          |

Таблица 8

Относительный риск развития исходов по критериям первичной конечной точки на фоне антитромботической терапии варфарином, в зависимости от уровня приверженности к лечению больных ФП респондентов

| Критерий                                    | Виды приверженности |                |                |        |
|---------------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|--------|
|                                             | C <sub>m</sub>      | C <sub>c</sub> | C <sub>d</sub> | C      |
| Относительный риск (RR)                     | 8,000               | 4,000          | 7,000          | 12,308 |
| Стандартная ошибка относительного риска (S) | 0,782               | 0,806          | 0,788          | 1,045  |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)                  | 1,728               | 0,824          | 1,493          | 1,588  |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)                 | 37,027              | 19,424         | 32,819         | 95,415 |

тею не позволило оценить даже тенденцию к связи между показателями приверженности и относительным риском реализации конечных точек (табл. 7). Таким образом, у больных ФП не удалось обнаружить взаимосвязи между уровнем приверженности к лечению и риском осложнений терапии ПОАК.

Совершенно иная ситуация сложилась при оценке относительного риска достижения общей первичной конечной точки у больных ФП, получающих антитромботическую терапию варфарином, в зависимости от уровня приверженности к лечению (табл. 8).

У этих респондентов была выявлена прямая связь между недостаточной приверженностью к лечению и риском развития неблагоприятных исходов. При этом по критерию недостаточной приверженности к модификации образа жизни зарегистрирована тенденция в этом направлении, а по критериям недостаточной приверженности к медицинскому сопровождению, лекарственной терапии и интегральной приверженности к лечению такая связь является статистически значимой.

Таким образом, исследование позволило выявить и конкретизировать особенности современной реальной практики курации пациентов с ФП, важнейшими из которых являются частое прекращение приема ПОАК и высокая частота осложнений антитромботической терапии. При этом по результатам исследования не выявлено связи между уровнем приверженности и исходами терапии ПОАК, тогда как фатальные осложнения приема варфарина оказались ассоциированы с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению, лекарственной терапии и не связаны с приверженностью к модификации образа жизни. Полученные результаты могут стать основой разработки базовых принципов пациентоориентированного подхода по выбору антикоагулянта и последующей антитромботической терапии больных ФП.

### Обсуждение

По нашему мнению, важнейшим результатом исследования является обнаружение статистически значимого относительного риска развития жизнеугрожающих и летальных осложнений антикоагулянтной терапии варфарином у больных ФП респондентов с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению и лекарственной терапии. Это становится ещё более актуально, если учесть, что в РФ когорта больных ФП, получающих варфарин, измеряется десятками тысяч пациентов, а количественная оценка приверженности к лечению у них пока не выполняется.

Интересно, что у респондентов, принимающих ПОАК, также были выявлены различия по количеству осложнений в зависимости от уровня приверженности. Статистически значимые различия регистрировали по параметрам приверженности к лекарственной терапии и модификации образа жизни. Такое влияние приверженности к лекарственной терапии на частоту осложнений респондентов, принимающих ПОАК, может быть объяснено коротким периодом полувыведения этих препаратов, а, следовательно, реализованным риском изменения состояния гемостаза при пропуске респондентом очередного приема препарата. Однако выявленные ассоциации низкой приверженности к модификации образа жизни и частоты осложнений терапии ПОАК пока малообъяснимы, что создаёт основу для дальнейших исследований. При

этом у больных ФП не удалось обнаружить связи между уровнем приверженности к лечению и риском терапии ПОАК — у получавших эти препараты респондентов с достигнутой общей первичной конечной точкой отсутствовала связь относительного риска с уровнем приверженности к лечению.

Противоположные результаты были получены у респондентов, принимающих варфарин. У них была выявлена прямая связь между недостаточной приверженностью к лечению и риском развития неблагоприятных исходов. Вероятно, такие результаты связаны с тем, что максимальный вклад в реализацию осложнений вносят не единичные нарушения приема препарата, а отсутствие осознания пациентом важности системы контроля за терапией и/или самовольным прекращением терапии, что приводит к системным погрешностям лечения.

Вместе с тем, в исследовании был выявлен ряд проблем, которые не могли быть решены в рамках настоящей работы, но представляют безусловный интерес, и могут быть изучены в дальнейших научных исследованиях. Так, показанная в исследовании прямая связь между низкой приверженностью к лечению и неблагоприятными исходами у получающих варфарин больных ФП, не продемонстрировала аналогичных результатов у больных, получающих ПОАК. В то же время, достаточно короткий период надёжного антикоагулянтного контроля, характерный для большинства ПОАК, делает вероятным существование такой связи с низкой приверженностью к лекарственной терапии. Отсутствие статистически значимой связи между этими факторами в настоящем исследовании не исключает её существование в принципе, а может быть связано с недостаточным объёмом выборки больных ФП принимающих ПОАК. Указанное делает необходимым развёрнутое изучение этого вопроса в других исследованиях, с большим количеством респондентов. Вместе с тем, учитывая доказанный риск терапии варфарином низкоприверженных к лечению больных ФП, и наличие в качестве реальной и более безопасной альтернативы именно ПОАК, представляется крайне целесообразным и актуальным выполнение исследований, сосредоточенных на сравнительной оценке клинико-экономической эффективности терапии варфарином и различными ПОАК, с включением анализа затрат на терапию сопровождения и терапию осложнений, в том числе по разрабатываемым в России унифицированным критериям интегральной оценки рациональности и выгоды. При наличии по результатам таких исследований доказанных преимуществ терапии ПОАК, станут целесообразны обсуждение и разработка системных решений в области управления здравоохранением по переводу на приём ПОАК пациентов с высоким риском терапии варфарином,

включая решение вопросов о частичном или полном софинансировании и субсидировании терапии ПОАК у таких больных.

### Заключение

В исследовании впервые показано, что у больных ФП наиболее неблагоприятным прогностическим фактором развития осложнений на фоне приёма варфарина является низкая приверженность к модификации образа жизни и лекарственной терапии. В то же время, у таких больных, получающих в каче-

стве антикоагулянтов ПОАК, какой-либо связи приверженности к лечению с развитием геморрагических или тромбоэмболических осложнений выявлено не было. Это позволяет с большей уверенностью использовать ПОАК в качестве препаратов первого выбора у больных ФП с установленной низкой приверженностью к лечению.

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

### Литература/References

1. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw210ehw210.
2. Ten CH. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J*. 2013;11(1):8. doi:10.1186/1477-9560-11-8.
3. Gallagher A, Rietbrock S, Plumb J, et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost*. 2008;6(9):1550-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03059.x.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-151. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
6. Manesh RP, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
7. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(5):567-74. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
8. Song X, Sander SD, Varker H, et al. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(4):245-53. doi:10.2165/11632540-000000000-00000.
9. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1317-25. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
10. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J*. 2014;167(6):810-7. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.023.
11. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(6):625-30. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):625-30.
12. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):236. doi:10.1186/s12872-017-0671-6.
13. Collings SL, Lefèvre C, Johnson ME, et al. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: a cohort study using primary care data in Germany. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185642. doi:10.1371/journal.pone.0185642
14. Skirdenko YuP, Shustov AV, Zherebilov VV, et al. Adherence to treatment in patients with atrial fibrillation. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2016;4(3):510. (In Russ.) Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В. и др. Приверженность к лечению у больных фибрилляцией предсердий. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;4(3):510.
15. Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2018;27(1):74-8. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74-8.

## Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Драганова А. С.<sup>1,2</sup>, Полякова Е. А.<sup>1,2</sup>, Колодина Д. А.<sup>1</sup>, Михеева К. Ю.<sup>1</sup>, Беляева О. Д.<sup>1,2</sup>, Зарайский М. И.<sup>1</sup>, Беркович О. А.<sup>1,2</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1,2</sup>

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является мультифакторным заболеванием. Установлены гены, полиморфные варианты которых ассоциированы с увеличением риска ИБС. Генетический контроль развития ИБС на посттранскрипционном уровне осуществляется с помощью поэтапной и многокомпонентной регуляции экспрессии генов с участием особых молекул, называемых микроРНК. В настоящее время многие авторы рассматривают данные молекулы, в частности микроРНК-27а, в качестве потенциальных чувствительных диагностических маркеров острого коронарного синдрома (ОКС).

**Цель.** Оценить уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ОКС без подъема сегмента ST.

**Материал и методы.** Обследовано 40 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших стентирование коронарных артерий. Группы сравнения составили 80 пациентов со стабильным течением ИБС, перенесшие плановое коронарное шунтирование, и 20 пациентов без клинических признаков ИБС, оперированных по поводу клапанных пороков сердца, без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Всем пациентам была выполнена коронароангиография. Уровень экспрессии микроРНК-27а определяли в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты.** У больных с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших ЧКВ, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови был выше, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий ( $6,99 \pm 1,69$  УЕЭ и  $3,05 \pm 0,89$  УЕЭ, соответственно;  $p < 0,05$ ). Более того, пациенты с многососудистым поражением коронарного русла (3 и более артерии) имели более высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, чем пациенты с одно- или двухсосудистым поражением ( $8,00 \pm 2,19$  УЕЭ и  $5,87 \pm 2,64$  УЕЭ, соответственно;  $p < 0,05$ ). У больных с ОКС без подъема сегмента ST и пациентов со стабильным течением ИБС уровень экспрессии микроРНК-27а достоверно не различался ( $6,99 \pm 1,69$  УЕЭ и  $8,57 \pm 3,90$  УЕЭ, соответственно;  $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови может рассматриваться как маркер тяжести поражения коронарных артерий у больных ИБС, но не как маркер ОКС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>

**Ключевые слова:** микро-РНК, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Драганова А. С.\* — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9541-0947, Полякова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, н.с. лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний; с.н.с. НИЛ метаболического синдрома, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Колодина Д. А. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2889-0706, Михеева К. Ю. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-9450-7758, Беляева О. Д. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. лабораторией артериальной гипертензии НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5349-2227, Зарайский М. И. — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-7605-4369, Беркович О. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. лабораторией ИБС НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5358-5968, Шляхто Е. В. — академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
anchous0\_0@mail.ru

АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, микроРНК — микроРибонуклеиновая кислота, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, УЕЭ — условные единицы экспрессии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 13.11.2018

Рецензия получена 24.01.2019

Принята к публикации 31.01.2019



## Expression of miRNA-27a in the serum of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention

Draganova A. S.<sup>1,2</sup>, Polyakova E. A.<sup>1,2</sup>, Kolodina D. A.<sup>1</sup>, Mikhayeva K. Yu.<sup>1</sup>, Belyaeva O. D.<sup>1,2</sup>, Zaraysky M. I.<sup>1</sup>, Berkovich O. A.<sup>1,2</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1,2</sup>

Coronary artery disease (CAD) is a multifactorial disorder. Previously have been identified genes whose polymorphic variants are associated with an increased risk of CAD. Genetic control of the development of CAD at the post-transcriptional level is carried out using step-wise and multicomponent regulation of gene expression with the participation of specific molecules called micro-ribonucleic acids (miRNAs). Currently, many authors consider these molecules, in particular miRNA-27a, as potential sensitive diagnostic markers for acute coronary syndrome (ACS).

**Aim.** To assess the level of miRNA-27a expression in the serum of patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) after non-ST elevation ACS.

**Material and methods.** Forty patients with non-ST elevation ACS who underwent coronary artery stenting were examined. The comparison groups consisted of 80 patients with a stable CAD who underwent coronary artery bypass surgery, and 20 patients without clinical signs of CAD operated due to valvular disorders without atherosclerotic lesions. All patients underwent coronary angiography. The expression level of miRNA-27a was determined in serum by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** In patients with non-ST elevation ACS, who underwent PCI, the expression level of miRNA-27a in serum was higher than in patients without atherosclerotic lesions ( $6,99 \pm 1,69$  and  $3,05 \pm 0,89$ , respectively;  $p < 0,05$ ). Moreover, patients with multivessel coronary lesions (3 or more arteries) had a higher level of miRNA-27a expression in serum than patients with a single or dual vascular lesion ( $8,00 \pm 2,19$  and  $5,87 \pm 2,64$ , respectively;  $p < 0,05$ ). In patients with non-ST elevation ACS and patients with a stable CAD, the expression level of miRNA-27a was not significantly different ( $6,99 \pm 1,69$  and  $8,57 \pm 3,90$ , respectively;  $p > 0,05$ ).

**Conclusion.** High levels of miRNA-27a expression can be considered as a marker of coronary lesion severity in patients with CAD, but not as a marker for ACS.

**Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):70–75**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>

**Key words:** micro-RNA, coronary artery disease, acute coronary syndrome.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia.

Draganova A. S. ORCID: 0000-0002-9541-0947, Polyakova E. A. ORCID: 0000-0002-3231-6152, Kolodina D. A. ORCID: 0000-0003-2889-0706, Mikheeva K. Yu. ORCID: 0000-0001-9450-7758, Belyaeva O. D. ORCID: 0000-0002-5349-2227, Zaraysky M. I. ORCID: 0000-0002-7605-4369, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

**Received:** 13.11.2018 **Revision Received:** 24.01.2019 **Accepted:** 31.01.2019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности. Несмотря на успехи в области первичной профилактики и фармакотерапии, а также эффективное применение хирургических методов лечения ИБС, в частности, чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), на сегодняшний день ИБС занимает лидирующие позиции в причинах смерти во всем мире. Ежегодная заболеваемость острым коронарным синдромом (ОКС) в Европе остается высокой и варьирует в пределах от 1:80 до 1:170 жителей в год по данным различных регистров. В связи с этим, сохраняется необходимость поиска новых молекулярно-генетических маркеров тяжести ИБС, в том числе ОКС.

Объем литературных данных по этой проблеме постоянно расширяется, однако все еще мало известно о посттранскрипционном пути регулирования экспрессии генов-кандидатов для ИБС. Посттранскрипционная регуляция генома — это изменения структуры молекулы РНК до того момента, когда с нее начинает синтезироваться белок. Один из основных процессов посттранскрипционной регуляции генома — это интерференция РНК. Интерференция РНК — процесс, направляемый особыми регуляторными молекулами — некодирующимися малыми интерферирующими РНК — микроРибонуклеиновыми кислотами (миРНК) [1, 2].

Известно, что миРНК могут играть важную роль в развитии ССЗ, участвуя в различных биологических процессах, таких как эндотелиальная дисфункция, клеточная адгезия, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек, ангиогенез [3, 4], процессах пролиферации, метаболизма и апоптоза [5].

Особое внимание в последние годы уделяется исследованию циркулирующих в крови миРНК, которые могут быть использованы в качестве маркеров для малоинвазивной диагностики ССЗ, и в том числе некоторых форм ИБС. Так, известно, что ряд миРНК могут рассматриваться как маркеры ОКС [6–8].

Имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению ассоциированной с ОКС миРНК — миРНК-27a, результаты которых противоречивы [9–11].

В связи с этим, цель исследования — оценка уровня экспрессии миРНК-27a в сыворотке крови у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших ЧКВ.

### Материал и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 40 человек (28 мужчин и 12 женщин) с ИБС, перенесших ЧКВ по поводу ОКС. Всем пациентам была выполнена коронароангиография для определения характера поражения коронарных артерий и решения вопроса о тактике ведения пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 19 пациентов (48%) с диагностированной ИБС и одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла, вторая группа — 21 пациент (51%) с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (3 артерии и более). Группу сравнения составили 20 (10 мужчин и 10 женщин) обследованных без ИБС, у которых по данным коронароангиографии не было выявлено атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Также, в качестве дополнительной группы сравнения, были обследованы 80 больных со стабильным течением ИБС (57 мужчин и 23 женщины) и с клинической картиной стенокардии напряжения, которым в дальнейшем было выполнено плановое коронарное шунтирование (КШ).

Критериями не включения в исследование были перенесенное ранее коронарное шунтирование, заболевания щитовидной железы, вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, злокачественное новообразование, острое повреждение почек и хроническая болезнь почек, системные забо-

левания соединительной ткани, инфекционный эндокардит, гипо/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания.

Все пациенты с ОКС получали терапию в соответствии с рекомендациями по ведению больных с ОКС. У всех пациентов были собраны следующие анамнестические данные: стаж курения, отягощенная наследственность по ССЗ, наличие избыточной массы тела/ожирения. Проводили общий осмотр, измеряли рост, массу тела (с подсчетом индекса массы тела (ИМТ)), определяли окружность талии (ОТ). Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе (COBAS INTEGRA 400/700/800) стандартными наборами фирмы Roche (Германия). Выполняли количественное определение глюкозы в плазме венозной крови энзиматическим гексокиназным методом. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли энзиматическим методом.

Забор крови был осуществлен не более чем через 48 часов от начала клиники ОКС и до КШ у больных со стабильной стенокардией. Молекулярно-генетические исследования проводили в клинической лаборатории на базе кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова». Для выделения миРНК использовали сыворотку крови. миРНК выделяли с использованием набора miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Концентрацию водного раствора микроРНК определяли на спектрофотометре Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, США). Обратная транскрипция проводилась с использованием набора реагентов для обратной транскрипции миРНК TaqMan. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили с использованием набора для определения экспрессии миРНК-27а производства Applied Biosystems (США) TaqMan® Gene Expression Assays.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Уровень микро-РНК-27а имел нормальное распределение, результаты определения миРНК логарифмировали для стабилизации дисперсии и симметризации закона распределения. Данные представлены в виде оценки среднего арифметического ( $M$ ) и ошибки среднего ( $m$ ). Для оценки межгрупповых различий использовался ранговый  $U$ -критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При сравнении частотных величин пользовались  $\chi^2$ -критерием Пирсона и точным методом Фишера. Для установления связи миРНК с совокупностью различных потенциально влияющих на нее показателей был проведен многофакторный регрес-

сионный анализ. В качестве зависимой переменной была использована логарифмированная миРНК. В качестве независимых объясняющих переменных выступали те или иные комбинации анамнестических, клинико-лабораторных и функциональных показателей. Для диагностики мультиколлинеарности рассчитывали показатель VIF (variance inflation factor) и считали его достоверным, если он был меньше двух. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы SPSS 20.0 для Windows. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным  $<0,05$ .

### Результаты

Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, перенесшие ЧКВ, 1А (с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла) и 1Б групп (с многососудистым поражением коронарного русла), пациенты без атеросклеротического поражения коронарных артерий (группа сравнения 1) и пациенты со стабильным течением ИБС (группы сравнения 2А и 2Б) были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Среди модифицируемых факторов риска ССЗ наиболее распространенным в группе пациентов с ОКС было курение. Среди пациентов с ОКС 62,5% курили, что значимо больше, чем среди пациентов без ИБС ( $p<0,05$ ). Уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у курящих и некурящих пациентов с ОКС не различался ( $p>0,05$ ).

Отягощенную наследственность по ССЗ имели 12,5% больных ОКС, уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с наличием/отсутствием данного фактора риска также не отличался ( $p>0,05$ ).

Были проанализированы антропометрические показатели у пациентов с ОКС и обследованных групп сравнения. Абдоминальное ожирение (АО) верифицировалось согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). АО согласно этим критериям имели 46% мужчин ( $n=13$ ) и 42% женщин ( $n=5$ ). Средние значения ОТ у пациентов ОКС 1А и 1Б групп не различались, но у мужчин с ОКС и со стабильным течением ИБС ОТ была больше, чем у мужчин без ИБС ( $p<0,01$ ) (табл. 1). У женщин подобных различий выявлено не было ИБС ( $p>0,05$ ) (табл. 1).

При оценке уровня миРНК-27а в зависимости от наличия/отсутствия АО у мужчин и женщин проводился перерасчет ОТ из количественного признака в качественные градации с учетом различных норм для мужчин и женщин. Достоверных различий в уровне миРНК-27а у пациентов с АО и без АО выявлено не было ( $p>0,05$ ).

При оценке уровня миРНК-27а у больных ОКС в группах с нормальной массой тела, избыточной

Таблица 1

Общая характеристика обследованных и уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови в обследованных группах

| Параметр                                                     | Основная Группа 1А<br>Пациенты с ОКС<br>без подъема<br>сегмента ST (одно-<br>или двухсосудистое<br>поражение)<br>n=19 (48%) | Основная Группа 1Б<br>Пациенты с ОКС<br>без подъема<br>сегмента ST<br>(многососудистое<br>поражение)<br>n=21 (52%) | Группа сравнения 1<br>Пациенты без ИБС<br>n=20 | Группа сравнения 2А<br>Пациенты<br>со стабильным<br>течением ИБС (одно-<br>или двухсосудистое<br>поражение)<br>n=29 (36%) | Группа сравнения 2Б<br>Пациенты<br>со стабильным<br>течением ИБС<br>(многососудистое<br>поражение)<br>n=51 (64%) | p                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| МиРНК-27а, УЕЭ                                               | 5,87±2,64                                                                                                                   | 8,00±2,19                                                                                                          | 3,05±0,89                                      | 4,82±1,82                                                                                                                 | 11,41±4,45                                                                                                       | $p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,05$<br>$p_{1A-1B}<0,01$<br>$p_{2A-2B}<0,01$ |
| Возраст, годы                                                | 63,05±2,66                                                                                                                  | 64,86±1,80                                                                                                         | 59,13±3,47                                     | 61,50±2,30                                                                                                                | 62,50±2,40                                                                                                       | Н.Д.                                                                   |
| Окружность талии<br>у мужчин, см                             | 105,53±3,57                                                                                                                 | 104,58±4,44                                                                                                        | 95,32±4,37                                     | 99,80±3,90                                                                                                                | 100,80±4,20                                                                                                      | $p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,01$                                         |
| Окружность талии<br>у женщин, см                             | 89,60±5,77                                                                                                                  | 88,30±4,81                                                                                                         | 81,86±5,84                                     | 88,50±4,20                                                                                                                | 89,20±4,40                                                                                                       | Н.Д.                                                                   |
| Индекс массы тела,<br>кг/м <sup>2</sup>                      | 28,02±1,17                                                                                                                  | 28,70±1,27                                                                                                         | 25,44±1,08                                     | 28,40±1,90                                                                                                                | 28,30±1,80                                                                                                       | Н.Д.                                                                   |
| Общий холестерин,<br>ммоль/л                                 | 4,37±0,15                                                                                                                   | 4,23±0,13                                                                                                          | 5,18±0,19                                      | 4,70±0,20                                                                                                                 | 4,30±0,20                                                                                                        | $p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,001$                                        |
| Холестерин<br>липопротеинов низкой<br>плотности, ммоль/л     | 1,51±0,15                                                                                                                   | 1,18±0,12                                                                                                          | 3,08±0,14                                      | 2,40±0,30                                                                                                                 | 2,10±0,20                                                                                                        | $p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,001$                                        |
| Холестерин<br>липопротеинов<br>высокой плотности,<br>ммоль/л | 1,27±0,09                                                                                                                   | 1,28±0,06                                                                                                          | 1,26±0,14                                      | 1,10±0,10                                                                                                                 | 1,10±0,10                                                                                                        | Н.Д.                                                                   |
| Триглицериды,<br>ммоль/л                                     | 1,78±0,16                                                                                                                   | 1,65±0,13                                                                                                          | 1,20±0,16                                      | 1,80±0,20                                                                                                                 | 1,90±0,10                                                                                                        | $p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,05$                                         |
| Глюкоза плазмы крови,<br>ммоль/л                             | 5,89±0,18                                                                                                                   | 6,47±0,32                                                                                                          | 5,41±0,34                                      | 5,80±0,20                                                                                                                 | 5,90±0,20                                                                                                        | $p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,001$                                        |

Примечание: n — количество больных, p — уровень достоверности, Н.Д. — не достоверно.

массой тела, ожирением 1-3 степени достоверных различий в уровне миРНК27а выявлено не было ( $p>0,05$ ).

При оценке показателей липидного спектра было установлено, что уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов с ОКС и пациентов со стабильным течением ИБС не различались, но были ниже, чем у пациентов без ИБС (табл. 1). Наиболее вероятно, данные различия обусловлены регулярным приемом ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы пациентами с ИБС.

Уровень экспрессии миРНК-27а у мужчин и женщин 1А и 1Б групп не различался ( $p>0,05$ ).

У 20% больных ОКС был сахарный диабет 2 типа. Было установлено, что уровень экспрессии миРНК-27а у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа достоверно не различался ( $p>0,05$ ).

Установлено, что у пациентов с ИБС, перенесших ОКС без подъема сегмента ST, и у больных со стабильным течением ИБС уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови был выше, чем у пациентов без ИБС ( $6,99\pm1,69$  УЕЭ,  $7,82\pm1,79$  УЕЭ и  $3,05\pm0,89$  УЕЭ, соответственно;  $p<0,05$ ). Более того, как пациенты с ОКС, так и пациенты со ста-

бильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла имели более высокий уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови, чем пациенты с одно- или двухсосудистым поражением ( $p<0,01$ ) (табл. 1).

Вместе с тем, уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (группы 1А и 1Б) и у пациентов со стабильным течением ИБС (группы 2А и 2Б) не различался ( $6,99\pm1,69$  УЕЭ и  $8,57\pm3,90$  УЕЭ, соответственно;  $p>0,05$ ).

При проведении сравнительного анализа уровня экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у больных ОКС было установлено следующее: у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами диагональной ветви левой коронарной артерии и заднебоковой ветви правой коронарной артерии выявлены более высокие уровни экспрессии миРНК-27а ( $5,2\pm1,44$  УЕЭ и  $9,33\pm3,10$  УЕЭ, соответственно;  $p<0,04$ ;  $1,58\pm0,51$  УЕЭ и  $7,76\pm1,90$  УЕЭ, соответственно;  $p<0,05$ ), чем у пациентов со стенозами коронарных артерий менее 70%.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с ОКС была выявлена положи-

тельная корреляционная связь между уровнем экспрессии миРНК-27а и общим количеством имплантированных стентов ( $r=0,327$ ,  $p=0,04$ ). Более того, при проведении многофакторного регрессионного анализа потенциально влияющим на уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови фактором было именно число имплантированных стентов ( $p=0,001$ ,  $VIF=1,03$ ,  $r=0,42$ ).

### Обсуждение

В последние десятилетия наиболее актуальным является комплексный подход к диагностике и лечению различных ССЗ. ИБС как многофакторное заболевание — не исключение. По современным представлениям, к важнейшим факторам развития и прогрессирования ИБС относят не только хорошо известные клеточные и биохимические маркеры, но и активно изучаемые генетические и эпигенетические факторы. Особую роль среди эпигенетических факторов отводят миРНК, регулирующим экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. К настоящему времени известно более 1800 миРНК человека и этот список постоянно расширяется.

На сегодняшний день ряд миРНК стали рассматриваться как новые диагностические и прогностические маркеры у больных с различными ССЗ. Использование таких маркеров может стать актуальным и целесообразным в рутинной клинической практике с учетом относительной простоты и доступности определения их уровня экспрессии, в частности, в сыворотке крови [12].

Несмотря на достаточно большое количество работ, изучавших роль миРНК-27а при атеросклерозе коронарных артерий и стабильном течении ИБС, существуют единичные исследования, в которых оценивался уровень миРНК-27а при ОКС. В исследовании Швангирадзе Т.А., и др. (2016) [9], в которое были включены только пациенты со стабильным течением ИБС и сахарным диабетом 2 типа, было установлено, что уровень экспрессии миРНК-27а был выше в группе больных сахарным диабетом 2 типа и ИБС, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но без ИБС. В проведенном нами исследовании было установлено, что уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови был выше у пациентов как со стабильным течением ИБС, так и с ОКС, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий, что согласуется с результатами исследования Alvarez M, et al. [12] и других недавних исследований Aranda JF, et al. [13] и Chen W-J, et al. [14].

Более того, в проведенном нами исследовании было установлено, что при многососудистом поражении коронарных артерий у пациентов с ИБС уровень экспрессии миРНК-27а выше, чем при поражении

1-2 коронарных артерий. В исследовании, проведенном Devaux Y, et al. [10], оценивалась прогностическая значимость миРНК-27а у пациентов, перенесших ОКС. Было показано, что повышенный уровень экспрессии миРНК-27а ассоциировался с неблагоприятными клиническими исходами после перенесенного инфаркта миокарда, что, как считают авторы, может быть обусловлено более тяжелым поражением коронарного русла у этой категории больных. Однако опубликованных работ, посвященных изучению уровня экспрессии миРНК-27а при многососудистом и одно-двухсосудистом поражении коронарного русла, нет.

В нашей работе не получено данных, свидетельствующих о том, что миРНК-27а может быть маркером ОКС. Это согласуется с данными исследования Kukreja R, et al. [11].

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем миРНК-27а и общим количеством имплантированных стентов. Более того, многофакторный регрессионный анализ показал, что общее число имплантированных стентов может быть фактором, потенциально влияющим на уровень миРНК-27а в сыворотке крови. Это свидетельствует о том, что миРНК-27а может принимать участие в процессах неоваскуляризации и эндотелиальной дисфункции, в том числе, ассоциированных с имплантацией стентов. Это важный механизм, который также обсуждается при изучении роли миРНК-27а при ИБС у пациентов, перенесших ЧКВ. Так, Veliceasa D, et al. [15], изучали роль миРНК-27b, родственной к миРНК-27а, на экспериментальной модели ишемии у мышей, и продемонстрировали, что миРНК-27b оказывает влияние при критической ишемии в виде повышенной васкуляризации, снижения фиброза, активации повторной васкуляризации тканей и перфузии. Авторы данной работы предполагают, что данные влияния, возможно, обусловлены уменьшением экспрессии дельта-подобного белка-4, интерлейкина-10 и рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом.

### Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что более высокий уровень экспрессии миРНК-27а ассоциируется с распространенным, клинически значимым атеросклерозом коронарных артерий у пациентов как с ОКС без подъема сегмента ST, так и у пациентов со стабильным течением ИБС, но при этом не является маркером ОКС.

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

## Литература/References

1. Sárközy M, Káhán Z, Csont T, et al. A myriad of roles of miR-25 in health and disease. *Oncotarget*. 2018;9:21580-612. doi:10.18632/oncotarget.24662.
2. Macgregor-Das A, Das S. A microRNA's Journey to the Center of the Mitochondria. *American journal of physiology*. 2018;315(2):H206-H215. doi:10.1152/ajpheart.00714.2017.
3. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Bartoszewska S, et al. eNOS expression and NO release during hypoxia is inhibited by miR-200b in human endothelial cells. *Angiogenesis*. 2018;21(4):711-24. doi:10.1007/s10456-018-9620-y.
4. Lino M, Simões S, Vilaça A, et al. Modulation of Angiogenic Activity by Light-Activatable miRNA-Loaded Nanocarriers. *ACS Nano*. 2018. doi:10.1021/acsnano.7b07538. [Epub ahead of print].
5. Tsoporis J, Fazio A, Rizos IK, et al. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate MicroRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Mol Cell Cardiol*. 2018. doi:10.1016/j.jmcc.2018.06.005. [Epub ahead of print].
6. Gacoń J, Kablak-Ziemicka A, Stępień E, et al. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. *Kardiologia Polska*. 2016;74(3):280-8. doi:10.5603/KP.a2015.0174.
7. Gacoń J, Badacz R, Stępień E, et al. Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study. *Kardiologia Polska*. 2018;76(2):362-9. doi:10.5603/KP.a2017.0243.
8. Li S, Fan Q, He S, et al. MicroRNA-21 negatively regulates Treg cells through a TGF- $\beta$ 1/Smad-independent pathway in patients with coronary heart disease. *Cell Physiology Biochem*. 2015;37(3):866-78. doi:10.1159/000430214.
9. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):34-8. (In Russ.) Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и др. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(4):34-8. doi:10.14341/OMET2016434-38.
10. Devaux Y, Vausort M, McCann GP, et al. A panel of 4 microRNAs facilitates the prediction of left ventricular contractility after acute myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70644. doi:10.1371/journal.pone.0070644.e70644.
11. Kukreja R, Yin C, Salloum FN, et al. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection. *Mol Pharmacol*. 2011 Oct;80(4):558-64. doi:10.1124/mol.111.073528.
12. Alvarez M, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):595-604. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
13. Aranda J, Madrigal-Matute J, Rotllan N, et al. MicroRNA modulation of lipid metabolism and oxidative stress in cardiometabolic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:31-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.014.
14. Chen W, Yin K, Zhao GJ, et al. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):314-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.
15. Veliceasa D, Biyashev D, Qin G, et al. Therapeutic manipulation of angiogenesis with miR-27b. *Vasc Cell*. 2015;7:6. doi:10.1186/s13221-015-0031-1.

## Опыт применения опросника Европейского общества кардиологов для выявления неконвенционных факторов риска у больных с ишемической болезнью сердца в Кыргызской Республике

Залеская Ю. В., Кыдыралиева Р. Б.

**Цель.** Провести анализ результатов применения в практике врача-кардиолога опросника Европейского общества кардиологов (ЕОК) по оценке комплекса неконвенционных факторов риска у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях стационара.

**Материал и методы.** У 310 больных с ИБС (средний возраст  $59,6 \pm 8,8$  лет, мужчин 62,2%), подписавших информированное согласие на участие в исследовании, проведено общеклиническое обследование с выявлением конвенционных факторов риска, анализом достижения стандартных целей лечения. Врач-кардиологом выполнена двухэтапная оценка неконвенционных факторов риска (НФР) с применением анкеты Европейского общества кардиологов (ЕОК) и валидизированных опросников (DS-14, шкалы депрессии и тревоги Гамильтона) для клинической идентификации тревоги, депрессии, типа личности Д.

**Результаты.** У госпитализированных пациентов отмечались преимущественно тяжелые клинические проявления заболевания: острый коронарный синдром (51,6%), снижение фракции выброса менее 50% по данным эхокардиографии (40%), острый инфаркт миокарда в анамнезе (29%), а также высокая частота конвенционных факторов риска: артериальной гипертензии (75,8%), дислипидемии (75,1%), ожирения (40,9%). Большинство респондентов не достигли стандартных целей лечения: 13,8% больных курили, 30,9% не соблюдали гиполлипидемическую диету, 81,3% не употребляли рыбу в рекомендуемом количестве, 51,6% не выполняли режим двигательной активности, 40,6% не достигли целевого уровня артериального давления, 59,3% — целевого уровня липопротеидов низкой плотности, 59,8% — целевого уровня индекса массы тела и нуждались в оценке факторов, препятствующих эффективному лечению. В комплексе выявленных НФР преобладали враждебность (30,9%), тип личности Д (25,4%), низкий социально-экономический статус (12,2%) и тревога (10%), реже встречались депрессия (5,1%), стресс на работе и в семейной жизни (4,5%) и социальная изоляция (1,6%).

**Заключение.** Результаты по частоте встречаемости НФР согласуются с данными, полученными зарубежными исследователями. Применение опросника ЕОК позволяет ориентировать практикующих врачей на выявление НФР, дополнить данные об индивидуальном профиле риска и расширить спектр рекомендаций по лечению и профилактике у больных с ИБС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):76–80

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-76-80>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, неконвенционные факторы риска.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Благодарности.** Выражаем благодарность за консультативную помощь в разработке дизайна исследования д.м.н., профессору, директору Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова Джумагуловой А. С., заведующему кафедрой психологии, психиатрии и психотерапии Кыргызско-Российского Славянского университета Тену В. И., доценту кафедры психологии, психиатрии и психотерапии Кыргызско-Российского Славянского университета Нелюбовой Т. А.

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика.

Залеская Ю. В.\* — с.н.с., зав. отделением коронарной болезни сердца и атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3776-2685, Кыдыралиева Р. Б. — зам. директора по организационным вопросам, ORCID: 0000-0003-4959-1449.

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

АД — артериальное давление, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, НФР — неконвенционные факторы риска.

Рукопись получена 07.07.2018

Рецензия получена 27.08.2018

Принята к публикации 20.09.2018



## Using of questionnaire of European Society of Cardiology to identify non-conventional risk factors in patients with coronary artery disease in the Kyrgyz Republic

Zalesskaya Yu. V., Kydyralieva R. B.

**Aim.** To analyze the results of using of the European Society of Cardiology (ESC) questionnaire regarding the assessment of non-conventional risk factors in patients with coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** Three hundred and ten patients with CAD (mean age  $59,6 \pm 8,8$  years, men 62,2) underwent a general clinical examination with the identification of conventional risk factors and assessing standard treatment goals. The cardiologist performed a two-stage assessment of non-conventional risk factors using the ESC questionnaire and validated questionnaires (DS-14, Hamilton Rating Scale for Depression and Anxiety) for clinical identification of anxiety, depression, type D personality.

**Results.** In hospitalized patients, predominantly we noted severe clinical manifestations of the disease: acute coronary syndrome (51,6%), a decrease in the ejection fraction of less than 50% (40%), a history of acute myocardial infarction (29%), and a high frequency of conventional risk factors: arterial hypertension (75,8%), dyslipidemia (75,1%), obesity (40,9%). The majority of respondents did not reach the standard treatment goals: 13,8% of patients smoked, 30,9% did not follow the lipid-lowering diet, 81,3% did not follow recommendations regarding fish eating,

51,6% did not have recommended physical activity, 40,6% did not reached the target level of blood pressure, 59,3% — the target level of low-density lipoproteins, 59,8% — the target level of body mass index. We determined prevalence of following non-conventional risk factors: hostility (30,9%), type D personality (25,4%), low socio-economic status (12,2%) and anxiety (10%). Depression (5,1%), stress at work and in family life (4,5%), social exclusion (1,6%) were less common.

**Conclusion.** The results are consistent with data obtained by foreign researchers. The use of the ESC questionnaire allows practitioners to focus on identifying non-conventional risk factors, receive data on the individual risk profile and expand the range of treatment and prevention strategies.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):76–80

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-76-80>

**Key words:** coronary artery disease, non-conventional risk factors.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Acknowledgements.** We express our gratitude for the consulting assistance in the development of the study design to Dzhumangulova A.S., director of M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Ten V.I., Head of the Department of Psychology, Psychiatry and Psychotherapy at the Kyrgyz-Russian Slavic University and Nelyubova T.A., Associate Professor of the Department of Psychology, Psychiatry and Psychotherapy at the Kyrgyz-Russian Slavic University.

M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic.

Zalenskaya Yu. V. ORCID: 0000-0003-3776-2685, Kydyralieva R.B. ORCID: 0000-0003-4959-1449.

**Received:** 07.07.2018 **Revision Received:** 27.08.2018 **Accepted:** 20.09.2018

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015г в результате сердечно-сосудистых заболеваний в мире умерло 17,7 млн человек, из них 7,4 млн — в результате ИБС. При этом 75% всех сердечно-сосудистых смертей произошли в странах низкого и среднего уровня дохода [1, 2]. В Кыргызской Республике сердечно-сосудистые заболевания составляют 50,8% в ряду других причин смерти, из них 60% приходится на долю ИБС [3]. Поскольку ИБС ассоциируется с множеством факторов риска, профилактика и лечение должны быть комплексными и базироваться на оценке всех возможных факторов риска, включая не только конвенционные (традиционные), но и неконвенционные (психосоциальные), которые оказывают значимый вклад в увеличение показателей заболеваемости и смертности, ухудшение прогноза [4]. Недолжное выполнение профилактических мер на различных уровнях (пациент, медицинский персонал, система здравоохранения) также негативно влияет на уровень сердечно-сосудистой смертности [5-7]. Наличие неконвенционных факторов риска (НФР) у больного с ИБС может служить препятствием к выполнению медицинских рекомендаций [8]. Однако процедура скрининга данных факторов не введена в обязательный протокол обследования лиц с ИБС, отсутствуют стандартные схемы лечения и профилактики с учетом НФР. Существуют определенные сложности в выявлении ряда факторов (тревога, депрессия) у больных кардиологического профиля: недостаточная обеспеченность лечебно-профилактических учреждений специалистами по психическому здоровью, некомпетентность врачей-интернистов в вопросах диагностики ментальных расстройств, низкая обращаемость пациентов из-за боязни стигматизации, игнорирования тревожно-депрессивных симптомов или незнания об их негативном влиянии на здоровье [9, 10]. Кроме того, такие факторы как низкий социально-экономический статус, стресс, социальная изоляция, личностные особенности (тип личности Д, враждебность) остаются вне поля диагностики клиницистов, хотя требуют пристального внимания. Эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) рекомендуют проводить скрининг тревоги, депрессии, типа личности Д, враждебности, социальной изоля-

ции, стресса на работе и в семейной жизни, низкого социально-экономического статуса у больных кардиологического профиля с помощью опросника, валидизированного в исследовании the THORESCI, однако некоторые пункты не позволяют надежно диагностировать депрессию, тревогу, тип личности Д [11, 12]. Других исследований по применению опросника в клинической практике в странах дальнего и ближнего зарубежья, в том числе в Кыргызской Республике, не проводилось. Больные с ИБС требуют комплексного подхода к оценке всех имеющихся факторов риска, а также оптимизации лечебно-профилактических мероприятий с фокусом на НФР.

Цель исследования — провести анализ результатов применения в практике врача-кардиолога опросника ЕОК по оценке комплекса НФР у больных с ИБС в условиях стационара.

### Материал и методы

Методом сплошной статистической выборки обследовано 1158 больных с ИБС в условиях стационара Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКиТ) при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НЦКиТ. 310 пациентов (средний возраст  $59,6 \pm 8,8$  лет, мужчин 62,2%) подписали информированное согласие до включения в исследование. Критериями исключения являлись: прием психотропных препаратов в течение последних 6 месяцев, нарушение функции щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз), онкологические заболевания, заболевания крови, системные заболевания соединительной ткани, невозможность участия в клиническом интервью ввиду тяжелой соматической патологии.

С целью верификации ИБС и выявления конвенционных факторов проводилось общеклиническое обследование, включающее электрокардиографию, эхокардиографию, суточное ЭКГ-мониторирование, велоэргометрическую пробу, коронароангиографическое исследование, определение глюкозы, спектра липидов, креатинина сыворотки крови. Диагноз ИБС устанавливался при наличии одного из признаков: документированной ишемии миокарда, документи-

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика пациентов**

| Показатели                            | n (%)      | Показатели                                                                                             | n (%)                   |
|---------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Стабильная ИБС                        | 129 (41,6) | ЧКВ в анамнезе                                                                                         | 9 (2,9)                 |
| Острый коронарный синдром             | 160 (51,6) | Артериальная гипертензия                                                                               | 235 (75,8)              |
| Фракция выброса левого желудочка <50% | 124 (4)    | Сахарный диабет                                                                                        | 60 (19,3)               |
| Постинфарктный кардиосклероз          | 90 (2)     | Курение                                                                                                | 44 (14,1)               |
| Многососудистое поражение             | 21 (6,7)   | Ожирение, ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup><br>Избыточная масса тела,<br>30 < ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> | 127 (40,9)<br>55 (17,7) |
| АКШ в анамнезе                        | 1 (0,3)    | Дислипидемия                                                                                           | 233 (75,1)              |

**Примечание:** n — количество больных.

**Сокращения:** АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**Таблица 2**  
**Достижение пациентами стандартных целей лечения и профилактики**

| Категории целей лечения     | Достигнувшие цели n (%) | Не достигнувшие цели n (%) |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Курение                     | -                       | 44 (14,1)                  |
| Бросили курить              | 106 (34,1)              |                            |
| Никогда не курили           | 160 (51,6)              |                            |
| Гиполипидемическая диета    | 212 (68,3)              | 96 (30,9)                  |
| Употребление рыбы           | 58 (18,7)               | 252 (81,3)                 |
| Физическая активность       | 150 (48,3)              | 160 (51,6)                 |
| ИМТ 20-25 кг/м <sup>2</sup> | 57 (18,6)               | 182 (59,8)                 |
| АД <140/90 мм рт.ст.        | 109 (35,1)              | 126 (40,6)                 |
| ЛПНП <1,8 ммоль/л           | 82 (26,4)               | 184 (59,3)                 |

рованного инфаркта миокарда в анамнезе, гемодинамически значимых стенозов по результатам коронароангиографии.

В соответствии с рекомендациями ЕОК анализировалось достижение больными таких стандартных целей лечения как отказ от курения, соблюдение диеты (уменьшение количества насыщенных жиров до 10% от общего калоража с акцентом на ежедневное употребление 400 граммов фруктов и овощей, цельнозерновых продуктов, рыбы 1 раз в нед. и чаще), выполнение режима физических нагрузок (2,5-5 ч умеренной физической активности в нед. или 30-60 мин ежедневно), индекс массы тела (ИМТ) в пределах 20-25 кг/м<sup>2</sup>, уровень артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт.ст., липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — менее 1,8 ммоль/л [8].

Оценка НФР проводилась врачом-кардиологом в виде клинического интервью по двухэтапной схеме. На I этапе применен опросник ЕОК. Каждый пункт

включал несколько вопросов с двумя вариантами ответов (да/нет). При наличии положительных ответов на каждый вопрос выявлялся соответствующий НФР [11].

На II этапе у больных с выявленными тревогой, депрессией, типом личности Д применялись валидизированные опросники. Тип личности Д идентифицировался при сумме баллов  $\geq 10$  по шкале негативной аффективности и  $\geq 10$  по шкале социального подавления опросника DS-14 [13]. Тревога верифицировалась как средняя при сумме 18-24 балла, тяжелая  $\geq 25$  баллов по шкале тревоги Гамильтона. Депрессия оценивалась как легкая при сумме 8-13 баллов, средняя — 14-18 баллов, тяжелая — 19-22 балла, крайне тяжелая — более 23 баллов по шкале депрессии Гамильтона. При среднем уровне тревоги, легком, среднем уровне депрессии врачом-кардиологом самостоятельно назначались психотропные препараты (анксиолитики, антидепрессанты). Показанием к консультации психотерапевта были тяжелая тревога, тяжелая, крайне тяжелая депрессия, сочетанное тревожно-депрессивное расстройство.

В подготовке статистической части работы использовалась программа Statistica 6,0 (Statsoft Inc., США). Количественные переменные представлены как медиана и среднее квадратическое отклонение. Качественные переменные представлены как число случаев (n) и проценты.

### Результаты и обсуждение

Согласно данным общеклинического обследования у наибольшего числа пациентов диагностирован острый коронарный синдром, у остальной части было стабильное течение ИБС. Снижение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии отмечено более чем у трети обследованных. Инфаркт миокарда в анамнезе документирован у 29% лиц. Коронароангиографическое исследование в условиях стационара проведено только у 55 больных, при этом у 21 выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. Согласно анамнезу аортокоронарное шунтирование проведено у одного пациента, чрескожное коронарное вмешательство — у девяти. Выявлена высокая частота артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения (табл. 1).

Анализ достигнутых целей лечения показал, что у большинства пациентов проводимые лечебно-профилактические мероприятия оказались недостаточно эффективными. Так, положительные результаты были достигнуты пациентами только по двум мишеням: борьбе с курением и соблюдению гиполипидемической диеты (табл. 2). Наибольшая часть обследованных отнесена к категории некурящих, из них 76% никогда не курили, остальные бросили курить на момент исследования. Соблюдали гиполипидемическую диету более 60% больных, однако употре-

Таблица 3

## Результаты анкетирования по оценке НФР

| Неконвенционные факторы риска         | 1 этап — опросник ЕОК, n (%) | 2 этап — шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, DS-14, n (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Низкий социально-экономический статус | 38 (12,2)                    | -                                                           |
| Стресс на работе и в семейной жизни   | 14 (4,5)                     | -                                                           |
| Социальная изоляция                   | 5 (1,6)                      | -                                                           |
| Враждебность                          | 96 (30,9)                    | -                                                           |
| Депрессия                             | 21 (6,7)                     | 16 (5,1)                                                    |
| Тревога                               | 58 (18,7)                    | 31 (10)                                                     |
| Тип личности Д                        | 81 (26,1)                    | 79 (25,4)                                                   |

бляли рыбу в рекомендуемом количестве менее 20% лиц. Большая часть пациентов нуждалась в усилении мероприятий, направленных на модификацию образа жизни и увеличение приверженности к режиму медикаментозной терапии (гипотензивной и гиполипидемической). Как видно из таблицы 2, в категории лиц, не достигших целей лечения, 14,1% курили, около 1/10 части больных не придерживались гиполипидемической диеты, не употребляли рыбу в должном количестве более 80%. Более половины обследуемых не выполняли режим двигательной активности, не достигли целевого уровня ИМТ, ЛПНП, целевого уровня АД не достигли 40,6% респондентов. По данным литературы, большинство пациентов с ИБС не достигают рекомендованных стандартов вторичной профилактики. Так, согласно результатам EUROASPIRE IV, курившими оказались 16%, не соблюдали режим двигательной активности 59,9%, ожирение имели 37,6%, не достигли целевого уровня АД 42,7%, 80,5% имели уровень ЛПНП  $\geq 1,8$  ммоль/л, 26,8% страдали диабетом. При этом среди пациентов, которым было рекомендовано участие в специальных реабилитационных программах, 81,3% посетили менее половины необходимых занятий [7].

Таким образом, у больных, не достигших стандартных целей лечения, отмечалась высокая необходимость поиска дополнительных факторов, которые могли ухудшать эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Проведенный предварительный скрининг НФР на 1 этапе клинического интервью по опроснику ЕОК (табл. 3) выявил низкий удельный вес социально изолированных, испытывающих стресс на работе и в семейной жизни, имеющих депрессию. Примерно 1/8 часть больных отнесена к категории низкого социально-экономического статуса. Преобладали тревога (18,7%) и личностные особенности (тип личности Д — 26,1%, враждебность — 30,9%). В исследовании The THORESCI у 508 больных с ИБС, прошедших процедуру чрескожного коронарного вмешательства, были получены схожие результаты, где наиболее часто встречались враждебность (38%), тревога (33%) и тип личности Д (26%) [14]. Поскольку опросник ЕОК не позволяет провести клиническую идентификацию тревоги и депрессии, типа личности Д [14], нами был разработан второй этап интервью для того, чтобы врач-кардиолог мог самостоятельно определить клинические уровни тревоги, депрессии и типа личности Д. На втором этапе опроса наличие тревожно-депрессивных нарушений подтвердилось у 15,1% респондентов. Тип личности Д идентифицирован у 25,4% пациентов (табл. 3).

Результаты по оценке достигнутых целей лечения, конвенционные и неконвенционные факторы заносились в регистрационную карту профиля риска. До выписки из стационара для каждого паци-

ента был разработан индивидуальный план лечения и профилактики с учетом НФР. Пациентам, не достигшим основных целей лечения, были даны рекомендации по изменению образа жизни: 13,8% пациентов рекомендован отказ от курения, 30,9% — диета с уменьшением доли животных жиров и увеличению овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, употребление рыбы чаще 1 раза в нед. — 81,3%, 51,6% — поддержание режима физической активности, 59,8% — снижение веса. Также был пересмотрен режим гипотензивной терапии у 40,6%, гиполипидемической — у 59,3% лиц. Больным со средним и тяжелым уровнем тревоги (10%) дополнительно назначались анксиолитики, с депрессией (5,1%) — антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина), с рекомендацией о дальнейшем наблюдении у психотерапевта на амбулаторном этапе лечения.

Оценка НФР позволила выявить пробелы в профилактике, к которым отнесена категория больных с личностными особенностями (враждебность, тип Д), низким социально-экономическим статусом, социально-изолированных, с проявлениями стресса, для которых необходима разработка стратегии не только психологической, но и социальной поддержки, что выходит за рамки сугубо медицинской помощи и требует вмешательств на государственном уровне с учетом нужд пациентов. Лица с типом Д, у которых, по данным литературы, отмечается высокий риск неблагоприятных исходов заболевания, склонность к тревожно-депрессивным проявлениям, низкой податливости к лечению, были взяты в тематическую группу. Инструктивные программы вмешательств для подобной категории больных еще не разработаны [6, 13].

Применение опросника ЕОК является простой методикой, позволяющей за короткий промежуток времени (5–7 мин) провести предварительный скрининг семи неконвенционных факторов. Ввиду того,

что опросник не обеспечивает клиническую идентификацию тревоги, депрессии, типа личности Д, рекомендуется дополнительно проводить второй этап клинического интервью с целенаправленным применением валидизированных опросников (шкал тревоги, депрессии Гамильтона, DS-14). Оценка уровней тревоги и депрессии в баллах позволяет врачу-кардиологу определить степень тяжести, выявить больных, которым необходима консультация психотерапевта или психиатра, самостоятельно провести медикаментозную коррекцию нетяжелых тревожно-депрессивных проявлений в дополнение к основному лечению, а также оценивать эффективность лечения в динамике.

С целью оптимизации профилактики и лечения у больных с ИБС необходима разработка стратегий инструктивной психологической и социальной поддержки для лиц с низким социально-экономическим статусом, социально-изолированных, с проявлениями стресса и личностными особенностями (враждебность, тип личности Д).

### Заключение

Таким образом, в условиях стационара у большинства больных с достаточно тяжелыми клиническими проявлениями ИБС, высокой частотой конвенционных факторов риска, не достигших стандартных целей лечения, существовала необходимость оценки допол-

нительных факторов, препятствующих эффективному лечению. Опросник ЕОК применен для предварительного скрининга неконвенционных факторов, среди которых преобладали враждебность, тип личности Д, низкий социально-экономический статус и тревога, реже встречались депрессия, стресс на работе и в семейной жизни и социальная изоляция. Опрос по анкете ЕОК следует дополнять применением валидизированных опросников в случае выявления тревоги, депрессии, типа личности Д, что позволяет проводить медикаментозную коррекцию тревожно-депрессивных расстройств и мониторировать ее эффективность, выявлять больных с типом Д, склонных к развитию тревоги и депрессии.

**Благодарности.** Выражаем благодарность за консультативную помощь в разработке дизайна исследования д.м.н, профессору, директору Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова Джумагуловой А. С., заведующему кафедрой психологии, психиатрии и психотерапии Кыргызско-Российского Славянского университета Тену В. И., доценту кафедры психологии, психиатрии и психотерапии Кыргызско-Российского Славянского университета Нелюбовой Т. А.

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

### Литература/References

- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:1483-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004046.
- World Health Organization. Global status report on non — communicable diseases. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf). (20 June 2018).
- National statistical Committee of the Kyrgyz Republic. Rakhmanova Zh. Zh. public Health and health care in the Kyrgyz Republic 2010-2014. Statistical compendium. Bishkek, 2015 g. (In Russ.) Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. Рахманова Ж. Ж. Здоровье населения и здравоохранение в Кыргызской Республике 2010-2014. Статистический сборник. Бишкек, 2015 г. <http://www.stat.kg/media/publicationarchive/51ac5e6-fb90-44a2-a2f7-61fc32bb946f.pdf> (29 июня 2018).
- Albus C. Psychosocial risk factors: Time for action in the lifelong prevention of coronary heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1369-70. doi:10.1177/2047487317715770.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530-40. doi:10.1097/HJR.0b013e3283383f30.
- Clark A, King-Shier K, Duncan A, et al. Factors influencing referral to cardiac rehabilitation and secondary prevention programs: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;20:692-700. doi:10.1177/0269215513481046.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-48. doi:10.1177/2047487315569401.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Pogosova NV, Saner SS, Pedersen ME, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. Consensus document of European Association on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Section European Society of Cardiology. *Kardiologia*. 2015;10:96-108. (In Russ.) Порогова Н. В., Saner S.S., Pedersen M.E. и др. Психосоциальные аспекты в кардиологической реабилитации: от теории к практике. Консенсусный документ секции по кардиологической реабилитации Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации Европейского общества кардиологов. *Кардиология*. 2015;10:96-108. doi:10.18565/cardio.2015.10.96-108.
- Solozhenkin VV. Elected lectures on psychiatry for cardiologists. Bishkek: Izdatel'stvo Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta, 2011. p. 135. (In Russ.) Соложенкин В. В. Избранные лекции по психиатрии для врачей-кардиологов. Бишкек: Издательство Кыргызско-Российского Славянского университета, 2011. с. 135. ISBN 978-9967-05-704-3.
- 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). *European Heart Journal*. 2012;33:1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
- van Montfort E, Denollet J, Vermunt JK, et al. The tense, the hostile and the distressed: multidimensional psychosocial risk profiles based on the ESC interview in coronary artery disease patients — the THORESCI study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;47:103-11. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.05.006.
- Denollet J. DS-14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social inhibition and Type D Personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67:89-97. doi:10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
- van Montfort E, Denollet J, Widdershoven J, et al. Validity of the European Society of Cardiology's Psychosocial Screening Interview in Patients with Coronary Artery Disease — The THORESCI Study. *Psychosom Med*. 2017;79(4):404-15. doi:10.1097/PSY.0000000000000433.

## Нейрогенная стрессорная кардиомиопатия вызванная аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Распутина Д. А.<sup>1</sup>, Рутковский Р. В.<sup>1</sup>, Мерцалов С. А.<sup>1</sup>, Крупко Т. А.<sup>1</sup>, Гуляев М. Е.<sup>1</sup>, Салогуб Е. Д.<sup>1</sup>, Савелло А. В.<sup>1</sup>, Яковлев А. Н.<sup>1</sup>, Зверев Д. А.<sup>1</sup>, Козленок А. В.<sup>1</sup>, Саввина И. А.<sup>1,2</sup>

Клиническая демонстрация развития острого некоронарогенного поражения миокарда у больной с интраоперационным разрывом артериальной аневризмы основной артерии. Нейрогенная кардиомиопатия должна учитываться при дифференциальной диагностике острой сердечной недостаточности у пациентов с острым церебральным повреждением.

**Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):81–85**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-81-85>

**Ключевые слова:** артериальная аневризма церебральных сосудов, субарахноидальное кровоизлияние, нейрогенная стрессорная кардиомиопатия, синдром такоцубо, клинический случай.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Распутина Д. А. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 12, ORCID: 0000-0002-3343-0002, Рутковский Р. В. — зав. отделением анестезиологии и реанимации № 12, ORCID: 0000-0002-9208-3741, Мерцалов С. А. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 12, ORCID: 0000-0002-5010-1833, Крупко Т. А. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 12, ORCID: 0000-0002-6997-7886, Гуляев М. Е. — врач анестезиолог-реаниматолог

отделения анестезиологии и реанимации для рентген-операционных, ORCID: 0000-0003-1380-6575, Салогуб Е. Д. — м.н.с. НИЛ лучевой визуализации, ORCID: 0000-0003-3870-7063, Савелло А. В. — д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии Института медицинского образования, профессор кафедры нейрохирургии ВМА им. С. М. Кирова МО РФ, ORCID: 0000-0002-1680-6119, Яковлев А. Н. — к.м.н., зав. НИЛ острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-2922-664X, Зверев Д. А. — к.м.н., зав. отделением НИЛ рентгеноэндovasкулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-1447-3509, Козленок А. В. — к.м.н., зав. НИО клинической физиологии кровообращения Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-6259-6039, Саввина И. А.\* — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5655-510X.

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

АА — артериальная аневризма, ЛЖ — левый желудочек, САК — субарахноидальное кровоизлияние, СКТ — спиральная компьютерная томография, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 20.09.2018

Рецензия получена 09.01.2019

Принята к публикации 16.01.2019



## Neurogenic stressor cardiomyopathy caused by aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Rasputina D. A.<sup>1</sup>, Rutkovsky R. V.<sup>1</sup>, Mertsalov S. A.<sup>1</sup>, Krupko T. A.<sup>1</sup>, Gulyaev M. E.<sup>1</sup>, Salogub E. D.<sup>1</sup>, Savello A. V.<sup>1</sup>, Yakovlev A. N.<sup>1</sup>, Zverev D. A.<sup>1</sup>, Kozlenok A. V.<sup>1</sup>, Savvina I. A.<sup>1,2</sup>

Clinical demonstration of the development of acute non-coronarygenic myocardial lesion in a patient with intraoperative rupture of the arterial aneurysm of the basilar artery. Neurogenic cardiomyopathy should be considered in the differential diagnostics of acute heart failure in patients with acute cerebral lesion.

**Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):81–85**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-81-85>

**Key words:** cerebral vascular arterial aneurysm, subarachnoid hemorrhage, neurogenic stressor cardiomyopathy, takotsubo cardiomyopathy, clinical case.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; <sup>2</sup>A. L. Polenov Russian Neurosurgical Institute, St. Petersburg, Russia.

Rasputina D. A. ORCID: 0000-0002-3343-0002, Rutkovsky R. V. ORCID: 0000-0002-9208-3741, Mertsalov S. A. ORCID: 0000-0002-5010-1833, Krupko T. A. ORCID: 0000-0002-6997-7886, Gulyaev M. E. ORCID: 0000-0003-1380-6575, Salogub E. D. ORCID: 0000-0003-3870-7063, Savello A. V. ORCID: 0000-0002-1680-6119, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0002-2922-664X, Zverev D. A. ORCID: 0000-0002-1447-3509, Kozlenok A. V. ORCID: 0000-0001-6259-6039, Savvina I. A. ORCID: 0000-0001-5655-510X.

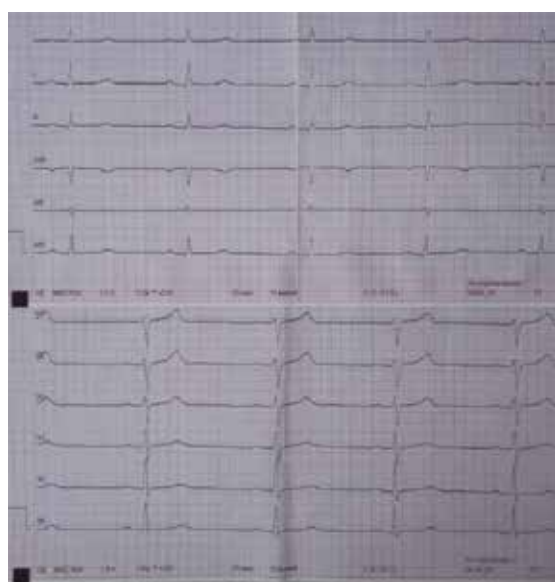
**Received:** 20.09.2018 **Revision Received:** 09.01.2019 **Accepted:** 16.01.2019

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) часто сопровождается развитием острого миокардиального повреждения, протекающего как острый коронарный синдром с обратимой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии коронарогенных заболеваний [1]. В литературе используют несколько терминов для описания острого кардиального повреждения вследствие разрыва артериальной аневризмы (АА) церебральных

сосудов: нейрогенная стрессорная кардиомиопатия [2], кардиомиопатия такоцубо или синдром такоцубо [3], острый цереброкардиальный синдром [4]. Методы функциональной диагностики, в частности, эхокардиография (ЭхоКГ) позволяют выявить специфические зоны гипокинезии ЛЖ при синдроме такоцубо, что необходимо учитывать клиницистам для правильной интерпретации миокардиального повреждения, связан-



**Рис. 1.** Ангиография сосудов головного мозга больной С. Стрелкой указана мешотчатая аневризма бифуркации основной артерии.



**Рис. 2.** ЭКГ больной С. до оперативного вмешательства. Синусовая брадикардия с ЧСС 52 уд./мин.



**А**



**Б**



**В**

**Рис. 3 (А, Б, В).** Эндоваскулярная эмболизация аневризмы: **А** — до разрыва; **Б** — в момент разрыва аневризмы; **В** — закрытие аневризмы отделяемыми спиралями. Стрелкой указана мешотчатая аневризма бифуркации основной артерии.



А



Б

Рис. 4 (А, Б). СКТ головного мозга больной С. САК Fisher IV.

ного с церебральной сосудистой катастрофой. Приведенный клинический пример иллюстрирует развитие нейрогенной стрессорной кардиомиопатии вследствие САК аневризматической природы.

Больная С., 53 лет, в постменопаузе, поступила в стационар для оперативного лечения с диагнозом: мешотчатая аневризма развилки основной артерии (рис. 1). Сопутствующие заболевания: рак прямой кишки. Резекция кишки. Струмэктомия.

При осмотре терапевтом накануне операции данных за кардиальную патологию не выявлено, электрокардиограмма (ЭКГ) — вариант нормы (рис. 2).

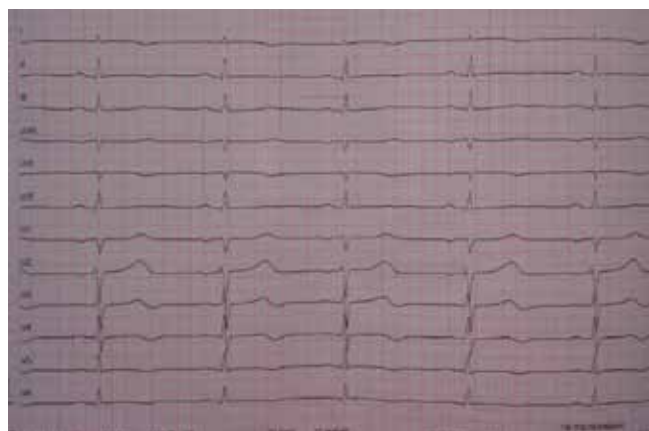


Рис. 5. ЭКГ больной С. в 1-е сутки после разрыва аневризмы.

В ходе эндоваскулярной операции эмболизации произошел разрыв аневризмы с последующим массивным САК, верифицированный по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) как Fisher IV (рис. 3, 4).

Интраоперационно отмечались нарушения сердечного ритма в виде фибрилляции желудочков; проведение реанимационных мероприятий включало непрямой массаж сердца, дефибрилляцию до восстановления синусового ритма.

После разрыва аневризмы отмечалась анизокория  $D < S$ , которая вскоре регрессировала.

При поступлении больной в реанимационное отделение гемодинамика оставалась нестабильной со склонностью к гипотензии, потребовалось введение норадреналина  $0,2 \text{ мкг/кг/мин}$ . Отмечалось расходящееся косоглазие, вялые фотореакции, зрачки симметричные,  $D = S$ .

Учитывая тяжесть полученных осложнений и серьезный прогноз, больная была введена в лечебный наркоз (пропофол  $2 \text{ мг/кг/ч}$ , фентанил  $1,0 \text{ мкг/кг/ч}$ ).

На ЭКГ сохранялись стойкие изменения в виде ухудшения реполяризации передне-перегородочной области, верхушки, боковой стенки ЛЖ (рис. 5). В первые часы и сутки после разрыва аневризмы отмечалось значимое нарастание тропонина до  $13,90 \text{ нг/мл}$ ; в течение 3-х первых суток уровень тропонина сохранялся высоким (рис. 6).

При ЭхоКГ исследовании, выполненном через 6 ч после разрыва аневризмы, наблюдалось умеренное снижение глобальной сократительной функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) по Симпсон — 39%), акинезия верхушки, верхушечных и срединных передних, перегородочных, боковых и ниже-боковых сегментов ЛЖ. При оценке в динамике отмечалось дальнейшее снижение систолической функции ЛЖ на фоне очаговых изменений миокарда ЛЖ (ФВ по Симпсон — 31%), акинезии всех верхушечных и срединных сегментов.

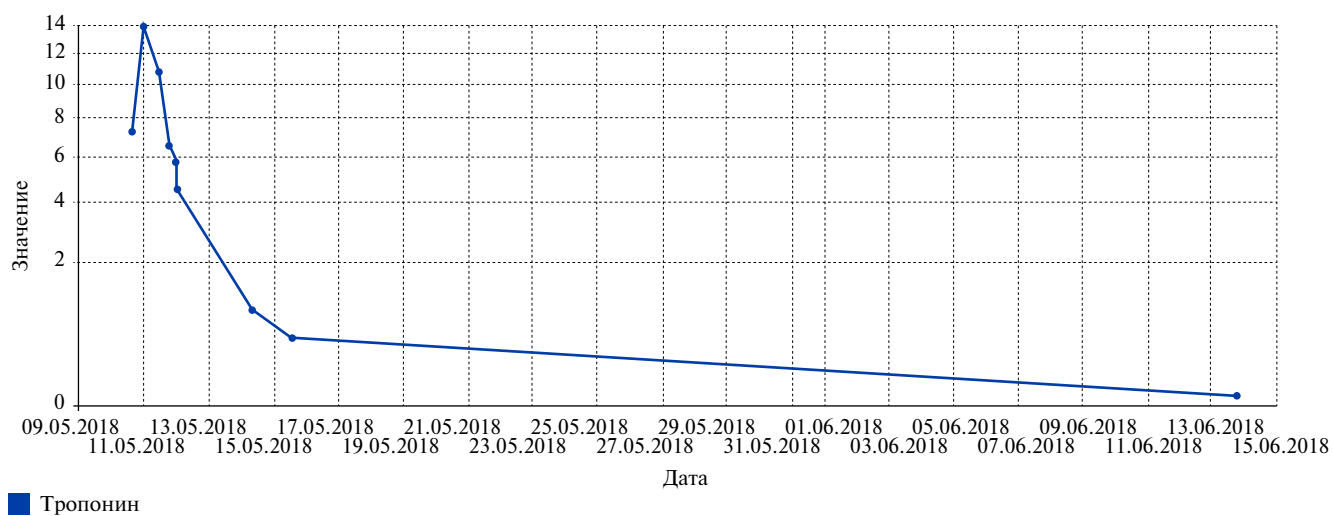


Рис. 6. Динамика уровня тропонина у больной С. с 1-х суток от разрыва аневризмы.

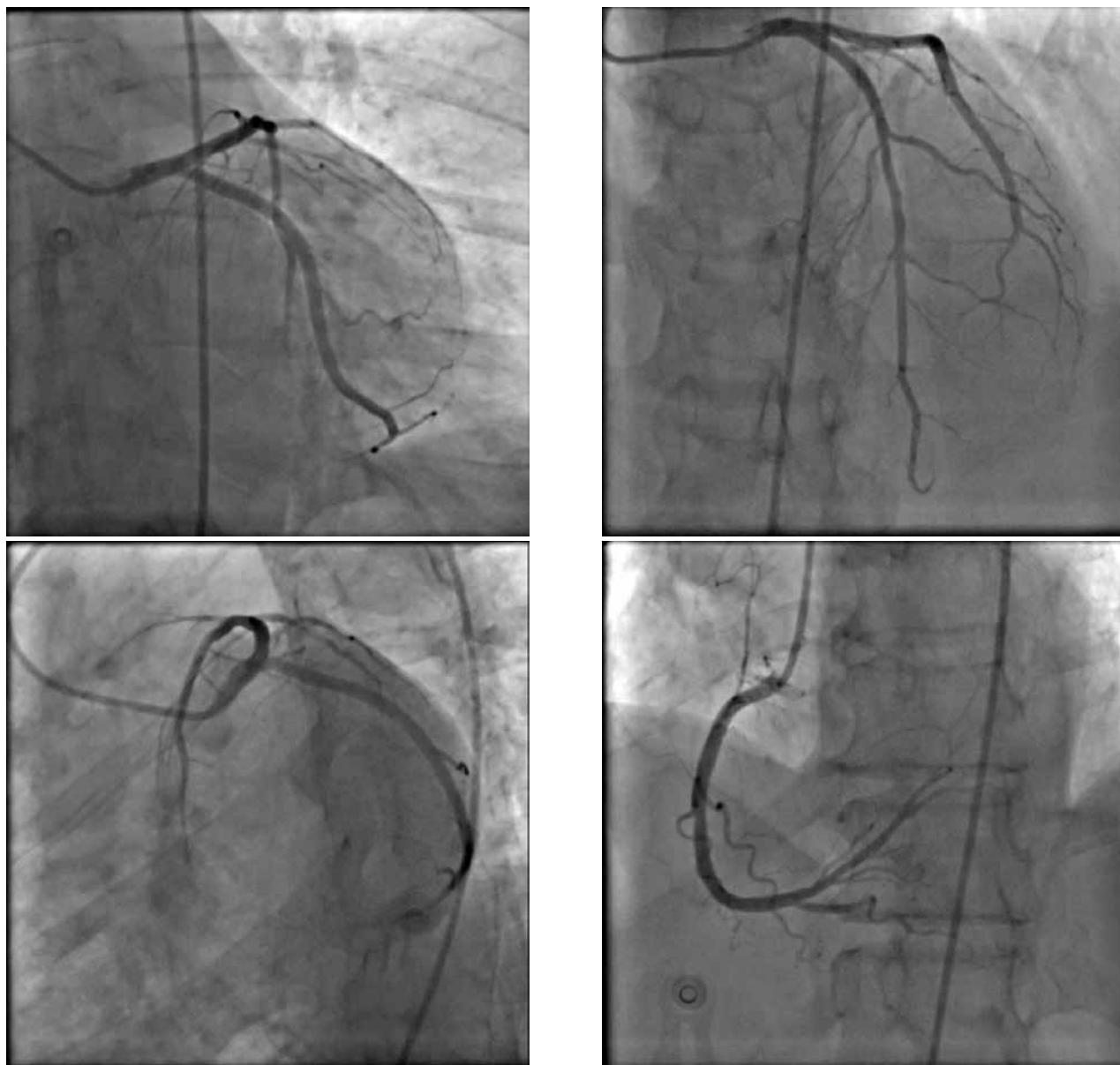


Рис. 7. Коронарография больной С. в 1-е сутки после разрыва аневризмы.

Гемодинамически больная оставалась нестабильна, требовала высоких доз норадреналина 0,4–0,5 мкг/кг/мин.

При экстренной коронарографии были выявлены минимальные признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, локальных стенозов нет, коронарный кровоток удовлетворительный (рис. 7).

С 1-х послеоперационных суток больная получала нимотоп 50 мг/сут. с целью профилактики развития церебрального вазоспазма, больной был наложен наружный вентрикулярный дренаж по Аренту с целью санации ликворопроводящих путей.

На 5-е сутки от разрыва аневризмы признаков церебрального вазоспазма не выявлено; при контрольной СКТ головного мозга отмечается положительная динамика (рис. 8).

ЭхоКГ-исследование на 5-е сутки от разрыва аневризмы показало снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ (ФВ по Симпсон — 44%), зоны акинезии в срединных и верхушечных сегментах передней и боковой стенки ЛЖ, в срединных сегментах нижней, ниже-боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП).

За 15-дневный период лечения в отделении реанимации отмечается восстановление уровня сознания до ясного; постепенное восстановление сердечной деятельности (повышение ФВ по данным ЭхоКГ с 30 до 45%, отлучение от вазопрессоров); снижение маркеров системного воспалительного ответа, регресс инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого. Пациентка переведена в нейрохирургическое отделение в состоянии средней тяжести, в ясном сознании, со стабильными гемодинамическими показателями. Исследование динамики ЭхоКГ спустя месяц выявило восстановление ФВ до 60%, сохранялась легкая гипокинезия перегородочной и нижней стенок на апикальном уровне.

В дальнейшем через 6 месяцев функциональное состояние пациентки полностью восстановилось, индекс Карновского 90%, толерантность к физической нагрузке на уровне выполнения работы средней интенсивности.

В момент разрыва церебральной АА излившаяся кровь запускает стимуляцию высших корковых центров симпатической иннервации, в частности инсулярной коры правого полушария головного мозга,



Рис. 8. СКТ головного мозга больной С. на 5-е сутки от разрыва АА.

что вызывает мощную симпатическую активацию, лежащую в основе острой миокардиальной микроваскулярной дисфункции и церебрального вазоспазма вслед за разрывом аневризмы. В литературе также обсуждается роль генетических факторов [5]. Дифференциальная диагностика острого миокардиального повреждения у пациентки в описанном случае строилась на четких диагностических критериях синдрома такоцубо, включая ЭхоКГ [3], что позволило трактовать острое миокардиальное повреждение как нейрогенную стрессорную кардиомиопатию.

Связь мозга и сердца отражает сложноподчиненную совокупную разнонаправленную регуляцию системной гемодинамики и органную ауторегуляцию локальной перфузии, особенно ярко проявляющуюся при церебральной катастрофе.

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

## Литература/References

1. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, et al. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5:243-9. doi:10.1385/NCC:5:3:243.
2. Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care*. 2017;38:27-34. doi:10.1016/j.jcrc.2016.10.010.
3. Weiner MM, Asher DI, Augoustides JG, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a clinical update for the cardiovascular anesthesiologist. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(1):334-4. doi:10.1053/j.jvca.2016.06.004.
4. Belkin AA, Gromov VS, Levit AL, et al. Cerebrocardial syndrome. Differential diagnostic, treatment tactics. *Anesthesiologia and reanimatologia*. 2012;4:81-5. (In Russ.) Белкин А.А., Громов В.С., Левит А.Л., и др. Цереброкardiaльный синдром. Дифференциальная диагностика, лечебная тактика. *Анестезиология и реаниматология*. 2012;4:81-5.
5. Kawahara E, Ikeda S, Miyahara Y, et al. Role of autonomic nervous dysfunction in electrocardiographic abnormalities and cardiac injury in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Circ J*. 2003;67:753-6. doi:10.1253/circj.67.753.

## Лечение никотиновой зависимости при сердечно-сосудистых заболеваниях, с позиции доказательной медицины

Суховская О. А.<sup>1,2</sup>, Куликов Н. В.<sup>3</sup>

Эффективность методов прекращения курения изучена в различных исследованиях. Однако мало известно об особенностях лечения никотиновой зависимости у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В представленном обзоре по данным литературы описаны распространенность и характеристики курения, продолжительность воздержания от табакокурения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при различных методах отказа от потребления табака.

Показано, что при отказе от курения отмечаются не только долгосрочные положительные эффекты, но практически сразу увеличивается снабжение клеток кислородом, снижается агрегация тромбоцитов, синтез фибриногена. Проведение лечения никотиновой зависимости, особенно в сочетании с поведенческой поддержкой, значительно увеличивает эффективность отказа от курения. При сердечно-сосудистой патологии доказана эффективность и безопасность вarenиклина.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):86–91  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-86-91

**Ключевые слова:** курение, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, никотиновая зависимость.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский университет, Санкт-Петербург, Россия.

Суховская О. А.\* — д.б.н., руководитель центра<sup>1</sup>, руководитель отдела НИИ пульмонологии<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2907-9376, Куликов Н. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-3938-2061.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kto01@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЗ — никотиновая зависимость, НЗТ — никотинзаместительная терапия, СНЯ — серьезные нежелательные явления, СССНЯ — серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТК — табакокурение.

Рукопись получена 31.01.2019  
Рецензия получена 07.02.2019  
Принята к публикации 14.02.2019



## Smoke cessation in cardiovascular pathology from the perspective of evidence-based medicine

Sukhovskaya O. A.<sup>1,2</sup>, Kulikov N. V.<sup>3</sup>

The effectiveness of smoking cessation methods has been studied in various studies. However, little is known about the peculiarities of treatment of nicotine dependence in patients with cardiovascular diseases. In the presented review, according to the literature, the prevalence and characteristics of smoking, the duration of abstinence from smoking in patients with cardiovascular diseases with different methods of quitting tobacco use are described.

It is shown that smoking cessation not only shows long-term positive effects, but almost immediately the supply of cells with oxygen increases, platelet aggregation, fibrinogen synthesis decreases. Carrying out treatment for nicotine addiction, especially when combined with behavioral support, significantly increases the effectiveness of quitting smoking. With the cardiovascular pathology, the efficacy and safety of varenicline has been proven.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):86–91  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-86-91

**Key words:** smoking, cardiovascular diseases, treatment, nicotine dependence.

**Conflicts of Interest:** the article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the authors can not coincide with the opinion of the company.

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; <sup>3</sup>Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia.

Sukhovskaya O. A. ORCID: 0000-0003-2907-9376, Kulikov N. V. ORCID: 0000-0003-3938-2061.

Received: 31.01.2019 Revision Received: 07.02.2019 Accepted: 14.02.2019

Курение — один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ухудшения лечения ССЗ [1]. Заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность в 3–4 раза чаще диагностируются у курящих, чем у некурящих [2, 3].

Среди больных ССЗ курят, по разным источникам, 45–60% [4, 5]; даже среди тех, кому проводилась операция коронарного шунтирования, 46% были куря-

щими и 34% продолжали курить после операции [5]. Между тем, пагубное влияние курения на здоровье, а также благоприятные последствия его прекращения, доказаны и широко известны [3, 6, 7]. Курение ухудшает микроциркуляцию за счет повышенной вязкости крови, повышенной агрегации тромбоцитов и повышенной адсорбции фибриногена на эндотелии кровеносных сосудов. После прекращения курения эти эффекты в значительной степени снижаются [8, 9]. Уменьшение содержания монооксида углерода в выдыхаемом воздухе вызывает последующее

уменьшение содержания карбоксигемоглобина в крови [10] и способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий. Прекращение курения после диагностики ИБС является наиболее эффективной мерой вторичной профилактики и позволяет на 33-50% снизить риск повторных инфарктов миокарда или сердечно-сосудистой смерти [11, 12] и увеличивает продолжительность жизни после операции шунтирования коронарной артерии [13].

Большинство курящих людей хотят отказаться от табакокурения (ТК). По данным опросов около 70% курящих российских граждан готовы прекратить курить [14]. Но курящим трудно самостоятельно отказаться от ТК из-за развивающийся у них никотиновой зависимости (НЗ) [15]. Никотин взаимодействует с ацетилхолиновыми никотиновыми рецепторами в вегетативных ганглиях, головном мозге, спинном мозге, нервно-мышечных соединениях и надпочечниках [16]. Он оказывает как стимулирующее, так и тормозящее действие, проявляя дозозависимый эффект и вызывая выброс различных нейромедиаторов: дофамина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, бета-эндорфинов, глутамата и гамма-аминомасляной кислоты. Никотин стимулирует и “центр вознаграждения” в лимбической системе мозга [17-19].

Стимулирующее действие никотина проявляется в вазоконстрикции, повышении артериального давления, тахикардии, увеличении сердечного выброса и повышенной умственной активности, когнитивной функции. Депрессантные эффекты никотина включают расслабление мышц и снижение тревоги [18, 19].

При прекращении ТК появляются симптомы отмены: сильное желание курить, раздражительность, беспокойство, снижение концентрации внимания и другие [20]. Начало этих симптомов происходит в течение первых 24 часов после прекращения потребления никотина и может длиться несколько дней или недель [18].

Поэтому курящим пациентам необходим не только совет врача по прекращению курения, информирование о вреде табачного дыма и его влиянии на развитие заболевания, эффективность лечения, но и медицинская помощь при отказе от курения [21]. Такая помощь и назначение лечения особенно необходимы больным с хроническими заболеваниями и высокой степенью НЗ, у которых на фоне самостоятельного отказа от ТК и вызванного прекращением курения стресса может ухудшиться самочувствие. В литературе описаны случаи ухудшения самочувствия на фоне самостоятельного отказа от ТК у больных хроническими неинфекционными заболеваниями [22, 23].

Большинство больных ССЗ готовы отказаться от ТК. Так, исследование пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома,

показало, что 57,4% курящих больных отказываются от курения при госпитализации, в том числе 43,8% — сразу при госпитализации, а 13,6% — в процессе лечения [24]. Эти результаты показывают, что, с одной стороны, острое и опасное для жизни состояние здоровья является сильной мотивацией для изменения своего поведения, а, с другой стороны, невозможность отказаться от курения почти 43% курящим больным и возврат к курению после лечения (16,5% в этом исследовании и 33% больных ИБС в России [5]) подтверждают, что бросить курить сложно для многих пациентов даже после госпитализации в связи с опасным для жизни событием. Так, большинство женщин больных ССЗ не могут отказаться от ТК или достаточно быстро вновь возвращаются к курению после отказа от ТК при госпитализации или острого сердечно-сосудистого события [25]. В исследовании, проведенном в Греции [26], из 412 больных ССЗ с высокой степенью никотиновой зависимости (НЗ) после 30-минутной консультации и назначения в отдельных случаях лекарственной терапии (варениклин, бупропион, никотинзаместительная терапия) через 24 часа после выписки из больницы 364 пациента (88,35%) не курили, через 1, 3, 6 и 12 мес. показатели воздержания от ТК составили 70,87%, 64,8%, 55,82% и 47,83%, соответственно. Пациенты с ИБС имели значительно более высокую вероятность оставаться не курящими через 12 мес. после отказа от ТК. Пациенты, которые были госпитализированы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но не сумели отказаться от курения, имели большую зависимость от никотина по сравнению с другими курильщиками [25, 27].

Для отказа от ТК могут быть использованы различные вмешательства: как поведенческие, так и фармакологические.

Для определения тактики ведения курящего пациента с ССЗ необходимо выделить две категории курящих больных в зависимости от степени НЗ. Уровень НЗ чаще всего определяют по тесту Фагерстрёма (низкая, средняя и высокая степень НЗ) или по уровню котинина в слюне, моче. Можно ориентироваться и на число выкуриваемых в день сигарет (до 10 или более 10 сигарет в день), время выкуривания первой сигареты после пробуждения (от 5 до 30 мин или позднее), желания курить при предыдущих попытках отказа (слабого или сильного), возможности или невозможности воздержания от курения в местах, где курение запрещено (сокращенный вариант теста Фагерстрёма).

Пациентам с низкой степенью НЗ достаточен совет врача с акцентом на положительные стороны отказа от курения для пациента и негативные последствия ТК для лечения ССЗ, знание поведенческих методик преодоления желания курить. Такими приемами пациент может овладеть, читая соответствующую

щую литературу (в России — на портале Министерства здравоохранения Российской Федерации [takzdorovo.ru](http://takzdorovo.ru)), на групповых занятиях в ЛПУ регионов, обратившись в профилактические кабинеты и центры здоровья, или на “горячую линию” Минздрава России, оказывающую бесплатное телефонное консультирование при отказе от курения [28–31].

В случае наличия выраженного синдрома отмены, средней или сильной степени НЗ больным показана лекарственная терапия [32, 33].

В мире чаще всего используются семь одобренных FDA препаратов для прекращения курения: никотиновый пластырь, никотиновая жевательная резинка, никотиновые подъязычные таблетки, никотиновый назальный спрей, бупропион (не зарегистрирован в Российской Федерации как средство для отказа от курения и/или лечения НЗ) и варениклин. Все эти препараты следует рассматривать как терапию первой линии. В России и странах СНГ, Восточной Европы используется и цитизин.

Мета-анализ различных вмешательств для отказа от курения больных ССЗ [34] показал, что бупропион, никотинзаместительная терапия (НЗТ) и варениклин эффективны при лечении НЗ у больных ССЗ. Шансы долгосрочного отказа повышались при лечении бупропионом в 1,42 раза (95% ДИ 1,01–2,01); НЗТ — в 1,22 раз (95% ДИ 0,72–2,06); варениклина — в 2,64 раз (95% ДИ 1,34–5,21). Эти результаты подтвердили выводы Кокрейновского обзора лекарственных средств для отказа от ТК, опубликованных в 2013 г [35]: НЗТ, бупропион и варениклин превосходили плацебо, при этом варениклин был наиболее эффективным лекарственным средством. В то же время проведенный Suissa K, et al. (2017) мета-анализ показал, что в случае ССЗ НЗТ не всегда была эффективна, были опубликованы исследования, в которых эффективность НЗТ была ниже плацебо: 95% ДИ = 0,72–2,06 [34].

В исследовании пациентов с подтвержденными не менее 2 месяцев назад ССЗ (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, ИБС, заболевания периферических сосудов, инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения), которые получали варениклин, был продемонстрирован долгосрочный отказ от ТК в 47% случаев против 13,9% при плацебо. При этом смертность от всех причин в группах варениклина была 0,6% против 1,4% (плацебо), сердечно-сосудистые события встречались в 7,1% против 5,7%, серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в 6,5% и 6,0%, соответственно [36]. Более того, исследование лечения НЗ у больных острым коронарным синдромом показало эффективность (52% отказа к 4 нед. приема против 32,5% при плацебо; 35,8% и 25,8% через 6 мес., соответственно) и безопасность варениклина [37]. Частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коро-

нарным синдромом при приеме варениклина была такой же, как у плацебо — 4,0% и 4,6%, соответственно; серьезные неблагоприятные события — 11,9% и 11,3%, соответственно. Больные, которые не смогли отказаться от ТК при лечении варениклином, в 67,4% случаев снизили ежедневное потребление сигарет более, чем на 50% [37]. Дальнейшее наблюдение за этими пациентами в течение года показало, что варениклин был эффективен для прекращения курения в этой группе пациентов высокого риска, хотя 60% пациентов, которые получали лечение варениклином, возвращались к курению после госпитализации в течение года [38].

Одним из последних доказательных исследований безопасности различных лекарственных препаратов является исследование EAGLES [39], в котором изучались психоневрологические события при приеме НЗТ, варениклина и бупропиона (в группах с психическими заболеваниями и без них). Частота психоневрологических событий не превышала 2,4% в группе без психиатрической патологии (НЗТ и плацебо) и 6,7% в психиатрической когорте (при применении бупропиона). Исследования рисков развития СНЯ и серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений (СССНЯ) при лечении НЗ у больных ССЗ показали преимущества назначения варениклина по сравнению с НЗТ. Кроме того, у варениклина нет противопоказаний наличия ССЗ или острого ССЗ, а также необходимости контроля за состоянием здоровья при его применении, в то время как в инструкции ряда средств НЗТ к числу противопоказаний относят инфаркт миокарда в анамнезе (незадолго до лечения), нестабильную или прогрессирующую стенокардию, стенокардию Принцметала, тяжелую сердечную аритмию, недавнее цереброваскулярное заболевание или есть указание на необходимость консультации с врачом при наличии ССЗ. При этом риск СНЯ и СССРНЯ при применении варениклина минимален — менее 1% и сопоставим с плацебо (0,63% и 0,47%, соответственно) [40]. Это исследование получило продолжение (исследование CATS: наблюдение пациентов из исследования EAGLES для оценки частоты сердечно-сосудистых событий) [41]. К сердечно-сосудистому событию относили: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. В течение года частота таких сердечно-сосудистых событий не превысила 1% и составила 0,15% при лечении варениклином (3 человека из 2016); 0,45% — бупропионом (9 больных из 2006); 0,30% — НЗТ (6 больных из 2022) и 0,45% — плацебо (8 человек из 2014). В целом риск развития СССРНЯ составил 0,29 при лечении варениклином и НЗТ по сравнению с плацебо и 0,50 лечения при бупропионом по сравнению с плацебо.

- **Не содержит никотин** – вещество, формирующее зависимость¹
- Обладает **уникальным двойным действием**: ослабляет «симптомы отмены» никотина и снижает удовольствие от курения¹
- Имеет высокие показатели **эффективности и безопасности**, в том числе разрешен к применению у пациентов с сердечно-сосудистой и легочной патологией²-⁵ и у пациентов старше 65 лет¹



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

**ЧАМПИКС®**

достигает

**88%**

при соблюдении  
полного курса приема⁶

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЧАМПИКС®

**Торговое название:** Чампикс®. **Международное непатентованное название:** варениклин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** никотиновая зависимость у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг 2 раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1–3 день – 0,5 мг 1 раз в сутки, 4–7 дни – 0,5 мг 2 раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг 2 раза в сутки. **Побочные эффекты:** у пациентов, получавших варениклин в рекомендуемой дозе 1 мг 2 раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). Она в большинстве случаев появлялась в начале лечения, была легкой или умеренно выраженной и редко требовала прекращения терапии. **Особые указания:** отмена Чампикс® после завершения лечения у 3% пациентов сопровождалась повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентов следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Более подробную информацию см. в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015.**

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

ООО «Пфайзер Инновации»

Российская Федерация, 123112 Москва,  
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 495 287 5000. Факс: +7 495 287 5300.

Исследования результатов лечения ССЗ в течение 4 и 52 нед. у 50214 курильщиков, пытавшихся бросить курить (33476 при поведенческой поддержке и 16738 при лечении НЗТ, назначенной врачом первичной медико-санитарной помощи) показали, что хотя лечение НЗТ в течение 4 нед. не влияло на риск ССЗ, более длительный период наблюдения (52 нед.) привел к увеличению сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих НЗТ по сравнению с теми, кто получил только рекомендации о прекращении курения [42]. Кроме того, если на фоне приема никотинсодержащих препаратов курильщик поддается соблазну курения, эффекты препарата НЗТ и никотина табака будут суммироваться, что может привести к передозировке никотина или усилению степени никотиновой зависимости.

Эффективность отказа от курения значительно повышается при сочетании фармакологической терапии с поведенческой поддержкой [43, 44]. Краткая консультация врачей и медицинского персонала может помочь пациентам прекратить курить и является экономически эффективной [45]. К сожалению, многие курильщики, которые госпитализированы, не получают соответствующей помощи для отказа от ТК [46].

В уже приводимом мета-анализе различных вмешательств по оказанию помощи в отказе от ТК больным ССЗ было показано, что эффективными являются и телефонные консультации, и индивидуальное консультирование, повышающие шансы отказа от курения в 1,47 и 1,64 раз, соответственно [34].

Анализ факторов, способствующих отказу от курения и длительному воздержанию у больных ССЗ показал, что к ним относится госпитализация или острое сердечно-сосудистое событие, а также наличие ИБС [47]. Пациенты с диагнозом ИБС имели наивысшую вероятность не курить после 12 мес. наблюдения. Этот диагноз госпитализации был единственным независимым фактором воздержания от курения при ССЗ [26]. Кроме того, существенное влияние оказывало применение фармакотерапии, которая повышает эффективность отказа уже в первый месяц приема [48]. К сожалению, многие врачи недостаточно подготовлены к оказанию помощи по прекращению курения, и многие курильщики не получают помощи, которая им нужна.

### Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ССЗ короткое вмешательство во время госпитализации в большинстве случаев является недостаточным для того, чтобы пациент бросил курить и длительное время воздерживался от потребления табака. Для эффективной помощи в отказе от ТК необходим не только совет врача, но и лечение НЗ.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

### Литература/References

- Obrezan AG, Kulikov NV. Evaluation of the behavioral risk factors for coronary heart disease (review). *Medicinskij al'jans*. 2018;1:84-8. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Оценка поведенческих факторов риска развития ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Медицинский альянс*. 2018;1:84-8.
- How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. ISBN-13: 978-0-16-084078-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>.
- The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
- Schauer GL, Malarcher AM, Zhang L, et al. Prevalence and correlates of quitline awareness and utilization in the United States: an update from the 2009-2010 National Adult Tobacco Survey. *Nicotine & Tobacco Research* 2013, *Nicotine Tob Res*. 2014 May;16(5):544-53. doi:10.1093/ntt/ntt181.
- Panov AV, Abesadze IT, Alugishvili MZ, et al. Register of patients who underwent coronary artery bypass surgery for ischemic heart disease with a stable course (RIKOSHET). *Arterial'naya gipertenziya*. 2014;20(6):568-77. (In Russ.) Панов А.В., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З. и др. Регистр больных, перенесших операцию Коронарного Шунтирования при ишемической болезни сердца стабильного течения (РИКОШЕТ). *Артериальная гипертензия*. 2014;20(6):568-77.
- Lariscy JT. Smoking-attributable mortality by cause of death in the United States: An indirect approach. *SSM Popul Health*. 2019;11(7):100349. doi:10.1016/j.ssmph.2019.100349.
- Titova ON, Kulikov VD, Sukhovskaya OA. Passive smoking and respiratory diseases. *Medicinskij al'jans*. 2016;(3):73-7. (In Russ.) Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания. *Медицинский альянс*. 2016;(3):73-7.
- Hunter KA, Garlick PJ, Broom I, et al. Effects of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Apr;100(4):459-65.
- Kawada T. Relationships between the smoking status and plasma fibrinogen, white blood cell count and serum C-reactive protein in Japanese workers. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Jul-Sep;9(3):180-2. doi:10.1016/j.dsx.2015.02.010.
- Sukhovskaya OA, Obuhovskaya AS, Kulikov NV. Carbon monoxide levels in exhaled air as an indicator of adolescent smoking. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2009;(6):46. (In Russ.) Суховская О.А., Обуховская А.С., Куликов Н.В. Содержание угарного газа в выдыхаемом воздухе как индикатор табакокурения подростков. *Академический журнал Западной Сибири*. 2009;(6):46.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8. doi:10.1161/circulationaha.109.891523.
- Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003041.
- van Domburg RT, op Reimer WS, Hoeks SE. Three life-years gained from smoking cessation after coronary artery bypass surgery: a 30-year follow-up study. *Am Heart J*. 2008;56:473-6. doi:10.1016/j.ahj.2008.04.007.
- Sakharova GM, Antonov NS, Salagai OO. A global poll of adult population about tobacco consumption in the Russian Federation: the GATS the GATS 2009 And 2016. *Narcologia*. 2017;16(7):8-12. (In Russ.) Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в российской федерации: GATS 2009 И GATS 2016. *Наркология*. 2017;16(7):8-12.
- Butler K, Rusted J, Gard P, Jackson A. Performance monitoring in nicotine dependence: Considering integration of recent reinforcement history. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 May;156:63-70. doi:10.1016/j.pbb.2017.04.004.
- Filippova OV. Partial nicotinic receptor agonists in the treatment of tobacco dependence. *Medicinskij al'jans*. 2015;4:88-97. (In Russ.) Филиппова О.В. Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака. *Медицинский альянс*. 2015;4:88-97.

17. Danielson K, Putt F, Truman P, Kivell BM. The effects of nicotine and tobacco particulate matter on dopamine uptake in the rat brain synapse. 2014 Feb;68(2):45-60. doi:10.1002/syn.21715.
18. Doering PL, Li RM. Substance-related disorders II: Alcohol, nicotine, and caffeine. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; New York, NY, USA: 2014. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2222&sectionid=172657843>
19. Cahir E, Pillidge K, Drago J, Lawrence A.J. The necessity of  $\alpha^4$  nicotinic receptors in nicotine-driven behaviors: dissociation between reinforcing and motor effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(7):1505-17. doi:10.1038/npp.2011.35.
20. Rostron BL, Schroeder MJ, Ambrose BK. Dependence symptoms and cessation intentions among US adult daily cigarette, cigar, and e-cigarette users, 2012-2013. *BMC Public Health*. 2016 Aug 18;16(1):814. doi:10.1186/s12889-016-3510-2.
21. Nilan K, McNeill A, Murray RL, et al. Survey of tobacco dependence treatment guidelines content in 61 countries. *Addiction* 2018 Feb 28. doi:10.1111/add.14204.
22. Titova ON, Sukhovskaya OA, Kozyrev AG, et al. Experience in providing medical care for quitting smoking to patients with respiratory diseases. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2015;11(3(58)):35-8. (In Russ.) Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г., и др. Опыт оказания медицинской помощи при отказе от курения больным заболеваниями органов дыхания. *Академический журнал Западной Сибири* 2015;11(3(58)):35-8.
23. Kozyrev AG, Sukhovskaya OA. Evaluation of smoking status in patients with bronchial asthma. *Bolezni organov dyhaniya*. 2009;(1):18-21. (In Russ.) Козырев А.Г., Суховская О.А. Оценка статуса курения у больных бронхиальной астмой. *Болезни органов дыхания* 2009;(1):18-21.
24. Snatser M, Scholte Op Reimer WJ, Dobber J, et al. Smoking cessation after an acute coronary syndrome: immediate quitters are successful quitters. *Neth Heart J*. 2015 Dec;23(12):600-7. doi:10.1007/s12471-015-0755-9.
25. Moore LC, Clark PC, Lee SY, et al. Smoking cessation in women at the time of an invasive cardiovascular procedure and 3 months later. *J Cardiovasc Nurs*. 2013 Nov-Dec;28(6):524-33.
26. Vogiatzis I, Pantartzidou A, Pittas S, Papavasiliou E. Smoking Cessation Advisory Intervention in Patients with Cardiovascular Disease. *Medical Archives*. 2017;71(2):128-31. doi:10.5455/medarh.201771.128-131.
27. Gupta R, Gupta N, Khedar RS. Smokeless tobacco and cardiovascular disease in low and middle income countries. *Indian Heart J*. 2013 Jul-Aug;65(4):369-77.
28. Titova ON, Zasuhina TN, Kulikov VD, et al. Organization of assistance in quitting smoking in St. Petersburg: problems and solutions. *Medicinskij al'yans*. 2016;2:71-5. (In Russ.) Титова О.Н., Засухина Т.Н., Куликов В.Д., и др. Организация помощи в отказе от табакокурения в Санкт-Петербурге: проблемы и пути решения. *Медицинский альянс*. 2016;2:71-5.
29. Kuz'micheva NA, Cygina TYu, Makarova NI. Features of treatment of tobacco dependence in a 72-year-old patient in a phthisio-pulmonary sanatorium. *Medicinskij al'yans*. 2016;3:69-72. (In Russ.) Кузьмичева Н.А., Цыгина Т.Ю., Макарова Н.И. Особенности лечения табачной зависимости у пациентки 72 лет в условиях фтизио-пульмонологического санатория. *Медицинский альянс*. 2016;3:69-72.
30. Kutumova OYu, Kononova LI. Experience of Krasnoyarsk region in combating tobacco consumption and ensuring the implementation of Federal law No. 15-FZ. *Medicinskij al'yans*. 2016;(4):6-10. (In Russ.) Кутумова О.Ю., Кононова Л.И. Опыт Красноярского края в противодействии потреблению табака и обеспечении исполнения федерального закона № 15-ФЗ. *Медицинский альянс*. 2016;(4):6-10.
31. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA. Topical questions about healthy lifestyles (based on surveys of Russian citizens on the hotline for a healthy lifestyle). *Medicinskij al'yans* 2018;(4):92-8. (In Russ.) Яблонский П.К., Суховская О.А. Актуальные вопросы здорового образа жизни (по результатам опросов граждан России, обратившихся на "горячую линию" по здоровому образу жизни). *Медицинский альянс*. 2018;(4):92-8.
32. Kulikov VD, Titova ON, Sukhovskaya OA, Kolpinskaya ND. Features of medical and psychological status with a high degree of nicotine addiction. *Medicinskij al'yans*. 2017;3:11-6. (In Russ.) Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Колпинская Н.Д. Особенности медико-психологического статуса при высокой степени никотиновой зависимости. *Медицинский альянс*. 2017;3:11-6.
33. Kulikov VD, Titova ON. On the conceptual basis of the treatment of tobacco dependence. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2015;6(267):7-12. (In Russ.) Куликов В.Д., Титова О.Н. О концептуальных основах порядка лечения табачной зависимости. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015;6(267):7-12.
34. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017 Jan;10(1). pii:e002458. doi:10.1161/circoutcomes.115.002458.
35. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2.
36. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):221-9. doi:10.1161/circulationaha.109.869008.
37. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, et al. EVITA Investigators. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):21-30. doi:10.1161/circulationaha.115.019634.
38. Windle SB, Dehghani P, Roy N, et al. EVITA Investigators. Smoking abstinence 1 year after acute coronary syndrome: follow-up from a randomized controlled trial of varenicline in patients admitted to hospital. *CMAJ*. 2018 Mar 26;190(12):E347-E354. doi:10.1503/cmaj.170377.
39. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
40. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012 May 4;344:e2856 doi:10.1136/bmj.e2856.
41. Benowitz N L, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 May 1;178(5):622-31. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0397.
42. Døllnerup J, Vestbo J, Murray-Thomas T, et al. Cardiovascular risks in smokers treated with nicotine replacement therapy: a historical cohort study. *Clin Epidemiol*. 2017 Apr 26;9:231-43. doi:10.2147/clin.s127775.
43. Sukhovskaya OA, Smirnova MA, Kuznecova DN, Kulikov VD. Medico-social and psychological factors associated with the success of quitting smoking. *Profilakticheskaya medicina*. 2015;18,3:12-6. (In Russ.) Суховская О.А., Смирнова М.А., Кузнецова Д.Н., Куликов В.Д. Медико-социальные и психологические факторы, связанные с успешностью отказа от курения. *Профилактическая медицина*. 2015;18,3:12-6.
44. Chehab OM, Dakik HA. Interventions for smoking cessation in patients admitted with Acute Coronary Syndrome: a review. *Postgrad Med J*. 2018 Feb;94(1108):116-20. doi:10.1136/postgradmedj-2017-135040.
45. Ruger JP, Lazar CM. Economic evaluation of pharmaco- and behavioral therapies for smoking cessation: a critical and systematic review of empirical research. *Annu Rev Public Health*. 2012; 33:279-305.
46. Heidenreich PA, Zhao X, Hernandez AF, et al. Patient and hospital characteristics associated with traditional measures of inpatient quality of care for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2012 Feb;163(2):239-45.
47. Bolman C, de Vries H, van Breukelen G. A minimal-contact intervention for cardiac inpatients: long-term effects on smoking cessation. *Prev Med*. 2002 Aug;35(2):181-92.
48. Koegeleberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Jul; 312(2):155-61.

## Анализ транскриптома макрофагов при атерогенезе

Кубекина М.В.<sup>1,3</sup>, Никифоров Н.Г.<sup>1,2,3</sup>, Карагодин В.П.<sup>4</sup>, Собенин И.А.<sup>2</sup>, Орехов А.Н.<sup>3,5</sup>

Накопление холестерина под влиянием модифицированных липопротеидов низкой плотности является ключевым событием атерогенеза. Известно, что атеросклероз сопровождается хроническим локальным воспалением. Моноциты/макрофаги, ключевые клетки врожденного иммунитета, способны не только захватывать и накапливать липиды в сосудистой стенке, но и секретировать сигнальные молекулы, влияющие на функции других клеток. Для атеросклеротического поражения характерна неспособность благополучно завершить воспалительный ответ, вследствие чего воспаление становится хроническим и вялотекущим. Внутриклеточное накопление липидов является необходимым условием инициации атерогенеза, однако неизвестно, является ли оно достаточным. Анализ транскриптома и биоинформатический аппарат позволили охарактеризовать состояние макрофагов, нагруженных липидами. Исследования, представленные в настоящем обзоре, показывают, что реакция врожденного иммунитета способствует накоплению внутриклеточных липидов и усугубляет его.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):92–98  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-92-98

**Ключевые слова:** атеросклероз, макрофаги, транскриптомный анализ, активация, липопротеиды низкой плотности, экспрессия генов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 18-34-00997).

<sup>1</sup>Институт биологии гена Российской академии наук, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава

России, Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва; <sup>4</sup>Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Москва; <sup>5</sup>Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, Сколково, Россия.

Кубекина М.В.\* — аспирант, м.н.с., ORCID: 0000-0002-8834-1111, Никифоров Н.Г. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-2082-2429, Карагодин В.П. — д.б.н., профессор кафедры товароведения и товарной экспертизы, ORCID: 0000-0003-0501-8499, Собенин И.А. — д.б.н., г.н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-0978-6444, Орехов А.Н. — д.б.н., зав. лаборатории клеточных механизмов атерогенеза, ORCID: 0000-0002-6495-1628.

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

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПС — липополисахарид, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ТДМ — технология ДНК микрочипов, ТСНП — технология секвенирования нового поколения, CD — кластер дифференциации, MR — маннозный рецептор, SRC — не связанная с клеточным рецептором тирозинкиназа, TLR — толл-подобный рецептор.

Рукопись получена 01.07.2018

Рецензия получена 28.08.2018

Принята к публикации 15.11.2018



## Analysis of macrophage transcriptome in atherogenesis

Kubekina M. V.<sup>1,3</sup>, Nikiforov N. G.<sup>1,2,3</sup>, Karagodin V. P.<sup>4</sup>, Sobenin I. A.<sup>2</sup>, Orekhov A. N.<sup>3,5</sup>

The accumulation of cholesterol under the influence of modified low density lipoprotein is a key cause of atherogenesis. It is known that atherosclerosis is accompanied by chronic local inflammation. Monocytes/macrophages, main cells of the innate immunity, may not only capturing and accumulating lipids in the vascular wall, but also secreting signaling molecules that affect the functions of other cells. An atherosclerotic lesion is characterized by the inability to complete the inflammatory response, as a result of which the inflammation becomes chronic. Intracellular lipid accumulation is a necessary condition for the initiation of atherogenesis, but it is not known whether it is sufficient. Analysis of the transcriptome allowed us to characterize the state of macrophages loaded with lipids. Studies presented in this review show that the reaction of innate immunity contributes to the accumulation of intracellular lipids and aggravates it.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):92–98  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-92-98

**Key words:** atherosclerosis, macrophages, transcriptome analysis, activation, low density lipoproteins, gene expression.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (№ 18-34-00997).

<sup>1</sup>Institute of Gene Biology, Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>3</sup>The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; <sup>4</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow; <sup>5</sup>Scientific Institute of Atherosclerosis Research, Skolkovo, Russia.

Kubekina M. V. ORCID: 0000-0002-8834-1111, Nikiforov N. G. ORCID: 0000-0002-2082-2429, Karagodin V. P. ORCID: 0000-0003-0501-8499, Sobenin I. A. ORCID: 0000-0003-0978-6444, Orekhov A. N. ORCID: 0000-0002-6495-1628.

**Received:** 01.07.2018 **Revision Received:** 28.08.2018 **Accepted:** 15.11.2018

Активность иммунной системы регулируется ее врожденной составляющей, включающей, в первую очередь, макрофаги [1]. Как известно, любое изменение в микроокружении живой клетки сопровожда-

ется изменениями ее транскрипционных программ. Если изменение внешних условий имеет патологический и длительный характер, то адаптация клетки будет сопровождаться значительным изменением

экспрессии генов, ассоциированных с внешним патологическим процессом. Атеросклероз сопровождается хроническим локальным вялотекущим воспалением. Макрофаги, попадающие в атеросклеротическое поражение, захватывают и впоследствии накапливают частицы модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), что приводит к формированию пенистых клеток. Накопление холестерина в интима артерий является ключевым событием атерогенеза. Изучение транскриптома нагруженных липидами макрофагов позволит установить причинно-следственные связи между липоидом и иммунным ответом.

### Фенотипы макрофагов в атерогенезе

Важнейшей структурной особенностью макрофагов является хорошо развитая система, состоящая из большого количества лизосом и фагосом. Основные структурные и функциональные изменения моноцитов во время их развития включают следующие процессы [2]:

1. Существенное увеличение размеров клеток (до 25–50 мкм), увеличение числа митохондрий, пиноцитозных пузырьков (особенно лизосом), увеличение комплексов Гольджи;
2. Изменение клеточных мембран, сопровождающееся увеличением их складчатости и количества рецепторов к IgG;
3. Повышение активности метаболических и лизосомальных ферментов и одновременное снижение активности пероксидазы;
4. Повышение подвижности клеток, их способности к адгезии, пино- и фагоцитозу, а также бактерицидной функции;
5. Изменение чувствительности к гормонам.

Макрофаги способствуют развитию врожденного иммунного ответа на вторжение патогенных микроорганизмов путем их фагоцитоза, распознаванию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, секреции активирующих другие иммунные клетки белков и презентации антигенов лимфоцитам [3, 4].

M1 и M2 — два основных типа активации макрофагов [5]. Они зависят от цитокинов, которые производят Т-хелперы 1 и 2 типов, соответственно. Классическая активация (M1) происходит в ответ на провоспалительные стимулы, например, интерферон- $\gamma$  или липополисахарид (ЛПС). При M1 происходит секреция активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-1, -6, -12, а также экспрессия Fc- $\gamma$  рецепторов 1, 2, 3. В результате влияния противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-4, -10, -13, и трансформирующего фактора роста бета происходит альтернативная активация (M2) [5]. При альтернативной активации макрофагов экспрессируются противовоспалительные цитокины: антагонист

рецептора интерлейкин-1, -10, CCL18, а также рецептор гаптоглобина CD163, маннозный рецептор (MR) и стабиллин-1 [6].

Была изучена локализация M1 и M2 макрофагов в различных типах атеросклеротических поражений. Эти фенотипы обнаружены в различных типах атеросклеротических поражений, причем в различных областях. M1 и M2 фенотипы преобладают в нестабильных поражениях, по сравнению со стабильными бляшками. M1 макрофаги представлены в большом количестве в плечевых областях бляшек, подверженных разрыву, при этом в фиброзных покрышках не было обнаружено существенной разницы между количеством M1 и M2 клеток. Во внешнем слое артериальной стенки (адвентиции) было обнаружено большое количество M2 макрофагов. При этом маркеры как M1, так и M2 фенотипов экспрессировали макрофаги, нагруженные липидами [7].

Изучена связь между стабильностью атеросклеротических бляшек сонных артерий и количеством M1 и M2 макрофагов в поражениях. В данном исследовании были сформированы 2 группы испытуемых: с симптоматическим и с бессимптомным атеросклерозом. Оказалось, что в поражениях у лиц из симптоматической группы было повышенное содержание M1 макрофагов, а в поражениях у лиц из бессимптомной группы — повышенное количество M2 макрофагов. M1 фенотипы макрофагов были обнаружены только в поражениях пациентов с симптоматическим атеросклерозом [8].

Кроме M1 и M2 в атеросклеротических поражениях могут быть обнаружены также и другие фенотипы макрофагов. Это прежде всего M(Hb), Mhem и M4 [9], накапливающие липиды в атеросклеротическом поражении гораздо в меньшей степени, чем M1 и M2 [10].

В ответ на изменения в микроокружении макрофаги способны изменять фенотип, на что указывают результаты исследований. В атеросклеротических поражениях были обнаружены макрофаги с различными фенотипами. Однако существование различных фенотипов макрофагов в непосредственной близости друг от друга вызывает ряд вопросов. Существуют данные о том, что макрофаги в атеросклеротических поражениях секретируют молекулы, характерные для промежуточных между M1 и M2 фенотипов [11].

Обычно в атеросклеротическом поражении морфологически представлены все основные его типы, и поэтому условия в бляшке нельзя считать однородными. Фенотип макрофагов подвержен влиянию многих внешних факторов: цитокинов, кристаллов холестерина, модифицированных ЛНП, жирных кислот, иммунных комплексов. Несколько десятилетий назад было показано присутствие провоспалительных макрофагов M1 в атеросклеротическом

поражении, но при этом альтернативно активированные макрофаги M2 найдены относительно недавно [12]. Положительно окрашенные на CD68 и MR M2 макрофаги впервые были найдены в периферийных областях атеросклеротической бляшки, а также в более стабильных её областях. Эти макрофаги обнаружены в областях с высоким содержанием интерлейкина-4. Макрофаги CD68+ и MR+ имели меньшее количество и меньшие по размеру липидные включения по сравнению с CD68+ MR- макрофагами [13-15].

Изучена способность макрофагов, нагруженных холестерином, активироваться в про- и противовоспалительном направлениях. Пенистые клетки образовались после добавления в культуру ацетилированных ЛНП. Макрофаги, нагруженные холестерином, при провоспалительной стимуляции в меньшей степени экспрессировали маркеры воспаления, по сравнению с контрольными макрофагами. При этом, при стимуляции клеток противовоспалительными стимулами эти макрофаги и контрольные клетки не отличались по экспрессии противовоспалительных маркеров [16].

Исходя из вышесказанного, фенотипы макрофагов в атеросклеротической бляшке нельзя разделить на определенные подмножества. Более вероятно, что формирование фенотипов происходит под влиянием микроокружения и активации особых внутриклеточных сигнальных путей в ответ на внешние изменения. Макрофаги стоит рассматривать как клетки, проявляющие широкий спектр фенотипов и, соответственно, функций. Выявлена связь между провоспалительно активированными макрофагами и развитием нестабильных атеросклеротических поражений, при этом противовоспалительно активированные макрофаги связывают с репаративными функциями и стабильными поражениями.

Вышеизложенное наводит на мысли, что дифференцировка макрофагов на специфические фенотипы не может не сказаться на их транскриптоме, который на данный момент активно применяется в биологии и медицине для измерения экспрессии генов, так или иначе вовлеченных в патологический процесс.

Транскриптомный анализ макрофагов различных фенотипов, а также макрофагов, нагруженных холестерином, позволит выявить ключевые транскрипционные программы, ответственные за атерогенез.

#### **Исследование патологий человека с помощью транскриптомного анализа**

В последние десятилетия исследования транскриптомов являются одним из наиболее современных подходов к исследованию заболеваний человека на молекулярном уровне. Через исследования экспрессии генов были обнаружены многие молекуляр-

ные биомаркеры и терапевтические мишени для нескольких патологий человека. И их число постоянно растет. Технология анализа транскриптома позволяет количественно определять уровни экспрессии генов и аллель-специфическую экспрессию в одном эксперименте, а также идентифицировать новые гены, изоформы сплайсинга, исследовать некодирующие РНК. Эти исследования продолжают путь к выявлению новых маркеров заболеваний и молекулярных мишеней для использования в клинической практике.

Транскриптом содержит полную информацию обо всех РНК, транскрибируемых геномом в определенной ткани или клеточном типе, на определенной стадии и при определенном физиологическом или патологическом состоянии [17]. Таким образом, анализ транскриптома не только позволяет нам понять геном человека на уровне транскрипции, но также обеспечивает понимание структуры и функции гена, регуляции экспрессии генов и пластичности генома. Что еще более важно, он может раскрывать ключевые изменения биологических процессов, вызывающих болезни человека, тем самым предлагая новые инструменты, полезные не только для понимания их основных механизмов, но также для их молекулярной диагностики и клинической терапии.

Анализ дифференциально экспрессирующихся генов как транскрипционного ответа генома на различные экологические раздражители или физиологические/патологические состояния всегда был одной из основных целей исследований транскриптома [17]. Первый подход к исследованию транскриптома человека начался с публикации базы данных с EST человека, коротких последовательностей клонов кДНК, полученных с помощью первых секвенсоров ДНК. Впоследствии с помощью других методов, таких как SAGE (последовательный анализ экспрессии генов) и технология ДНК микрочипов (ТДМ), с использованием комплементарной гибридизации зонда, ученые пытались количественно определить экспрессию генов на глобальной основе. Многие важные дифференциально экспрессирующиеся гены, относящиеся к ключевым молекулярным путям, были идентифицированы в нескольких патологиях человека посредством этих стратегий; в частности, в последующие годы применение ТДМ оказалось ценным и стало наиболее часто используемым для исследования транскрипции, хотя первоначально оно показало некоторые недостатки в отношении количественной оценки [18]. Метод количественной ПЦР с обратной транскрипцией (qRT-PCR) часто применялся для проверки результатов высокопроизводительных платформ [19]. Действительно, этот метод считается золотым стандартом для измерения уровня транскрипции, поскольку он является быстрым, надежным, воспроизводимым, чувствительным и точным.

Но при этом, данный метод может предоставлять неполные или вводящие в заблуждение данные, если присутствуют альтернативные изоформы сплайсинга; в этих случаях правильная конструкция праймеров становится важнейшим шагом в процедуре валидации [20]. Интересно отметить, что в клинических условиях было разработано несколько анализов qRT-PCR для диагностики и прогнозирования, мониторинга лечения, выявления патогенов и биологии трансплантата [21]. По-видимому, новый метод цифровой полимеразной цепной реакции (dPCR) может стать новым золотым стандартом, поскольку он позволяет лучше определять уровни всех нуклеиновых кислот, включая транскрипты. Действительно, несколько коммерческих устройств dPCR уже доступны, а некоторые другие устройства находятся в разработке; они основаны на разных принципах дисперсии, амплификации и количественной оценки образцов, и позволяют дать абсолютную количественную оценку мишени микроРНК (miRNA), а также проверку последовательности РНК (РНК-Seq) [22]. Кроме того, несмотря на некоторую озабоченность по поводу воспроизводимости, различные анализы на основе микрочипов, измеряющие несколько целей РНК за один раз, также стали доступны для клинического применения. Эти многогранные панели имеют широкое клиническое применение и особенно используются в качестве диагностической поддержки в онкологии в сочетании с клинико-патологическими факторами для прогнозирования рецидива заболевания и ответа на различные виды лечения.

Общая схема анализа транскриптома активированных макрофагов включает несколько этапов:

- 1) Получение образцов биологического материала индивидов;
- 2) Выделение РНК;
- 3) Синтез кДНК;
- 4) Создание кДНК библиотек;
- 5) Анализ полного транскриптома.

Дополнительно, данные могут быть обработаны такими методами, как:

- ПЦР-анализ генов-кандидатов;
- Гибридизация микрочипов с генами;
- Секвенирование нового поколения.

Современные технологии анализа полного транскриптома включают ДНК-микрочипы и секвенирование транскриптома. Они позволяют за короткий промежуток времени сравнить уровень экспрессии десятков тысяч генов. Параллельный сравнительный анализ экспрессии генов позволяет проследить все закономерности изменений и определить меж- и внутриклеточные сигнальные пути. Использование методов системной биологии может помочь понять, каким образом те или иные клетки вовлечены в патогенетические механизмы, которые приводят к заболеваниям у людей.

С начала 21 века повсеместно для анализа транскриптов начала использоваться ТДМ. Данная технология основана на принципах комплементарной гибридизации. Используемый носитель может быть как нитроцеллюлозной мембраной, так и из натуральных материалов. Последовательности ДНК помещают в строго определенном порядке на носители и проводят гибридизацию с флуоресцентными ДНК-зондами. Среди флуоресцентных красителей, в основном, используются Cy3-dUTP и Cy5-dUTP, которые обладают высоким процентом встраивания, хорошей фотостабильностью, высоким квантовым выходом и значительными отличиями в спектрах возбуждения и флуоресценции [18].

После сканирования предварительно гибридизованных микрочипов получается набор данных уровня интенсивности флуоресценции в каждом пикселе аналогичного образа подобного микрочипа. Специальное программное обеспечение отличает пиксели, соответствующие точкам с зондами, и фоновые пиксели. Дифференциальная экспрессия различных генов детектируется программой, согласно интенсивности флуоресценции отдельного пятна.

Технология секвенирования нового поколения (ТСНП) является одной из новейших разработок в области молекулярной биологии. Данная технология, в различных вариантах, была разработана в 2005г компаниями 454 Life Sciences и Illumina. В 2008г ТСНП была использована для анализа транскриптома [23]. С тех пор эта технология широко используется и к 2013г оценка активности транскрипции гена была применена уже более чем в 1500 исследованиях.

В настоящее время для секвенирования транскриптома используются три основные платформы: Illumina, 454 Life Sciences и SOLiD. Эти платформы применяют различные стратегии подготовки ДНК, секвенирования и визуализации данных:

- 1) Секвенирование путем синтеза (Illumina);
- 2) Секвенирование путем лигирования (SOLiD);
- 3) Пиросеквенирование (454 Life Sciences).

Технические и методологические особенности различных секвенаторов рассмотрены в статье Farkas и Grant [24].

ТСНП имеет несколько преимуществ по сравнению с микрочипами, которые, в основном, использовались последние 15 лет. В технологии микрочипов набор проанализированных генов предопределен на основе уже известных данных о геноме исследуемого организма. В то же время с помощью ТСНП происходит определение уровня транскрипции гена. При этом нет необходимости предоставлять данные о его первичной структуре. Эта технология позволяет детектировать транскрипт с разницей в один нуклеотид и может быть использована для выявления однонуклеотидных замен в геноме и анализа альтернативного сплайсинга и созревания РНК [25].

ТСНП обладает очень низким уровнем фона. Динамический спектр и чувствительность данной технологии выше, чем у ДНК-микрочипов, которые обеспечивают измерение широкого спектра уровней экспрессии генов. Результаты секвенирования с помощью ТСНП обладают высоким уровнем воспроизводимости. Кроме того, ТСНП не требует различных экспериментов по стандартизации таких параметров, как нелинейный эффект, обычный для микрочипов, из-за химического и оптического насыщения реакции гибридизации [26].

В отличие от ТДМ, при которой анализируются известные последовательности РНК организма, при секвенировании полного транскриптома с помощью ТСНП можно получить данные обо всем транскрипционном содержании генома. По сравнению с микрочипами, полное секвенирование транскриптома обеспечивает объективное цифровое считывание данных с более широким количественным динамическим диапазоном и улучшенное распознавание на крайних значениях количественного спектра. Секвенирование транскриптома позволяет выявить не только РНК, кодирующие белки, и транспортные РНК, но и некодирующие РНК (микро- и интерферирующие РНК). Кроме того, анализ полного транскриптома облегчает идентификацию данных альтернативного сплайсинга и транскрипционных изоформ, а также содействует обнаружению новых генов. Определение уровня экспрессии различных генов позволяет провести корреляцию между экспрессией генов и фенотипом.

#### **Изменения транскриптома макрофагов в процессе их дифференцировки**

Дифференцировка моноцитов в макрофаги, обусловленная М-CSF, сопровождается значительными изменениями в профилях экспрессии генов. Большая часть изменений в культивируемых моноцитах происходит в течение первых 3 дней, экспрессия некоторых генов может вернуться к исходному уровню. Исследуя транскриптом с помощью анализа микрочипов, Martinez и др. показали значительные (>3 раз) изменения уровней экспрессии 868 транскриптов (2,2% от общего транскриптома) при дифференцировке моноцитов и макрофагов. Из них уровни экспрессии 390 (1%) генов были изменены только во время процесса дифференцировки, но вернулись к базальным уровням в полностью дифференцированных макрофагах. Это гены белков, регулирующих клеточный цикл, такие как циклины; белков, сгруппированных вокруг циклинзависимой киназы 1, хемокинов, и кластер генов, связанный с снижением регуляции человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [27].

Martinez и др. обнаружили второй кластер из 478 генов (1,2%) со значительными изменениями экспрессии во время дифференцировки, которые сохра-

няются в зрелых макрофагах. Эти гены, вероятно, участвуют в индукции и поддержании специфических особенностей макрофагов. Это гены белков IL-1 $\beta$ , IL-8 и ApoE [27].

Наиболее выраженные изменения коснулись экспрессии генов, участвующих в липидном обмене [27]. Метаболизм липидов играет решающую роль в функции макрофагов, поскольку макрофаги реагируют и выделяют широкий спектр биоактивных липидных продуктов [28]. В частности, дифференцировка влияет на профили экспрессии ферментов, участвующих в биосинтезе эйкозаноидов и связанных с постепенным снижением циклооксигеназы 1 и 2, лейкотриен-A4-гидролазы и арахидонат-5-липоксигеназы. Вероятно, снижающаяся регуляция ферментов, участвующих в производстве эйкозаноидов, при созревании макрофагов, отражает неактивное состояние макрофагов M0.

С помощью современных технологий анализа транскриптома существует возможность выявить гены, участвующие в различных стадиях активации макрофагов. Например, исследователь из Австралии Zhang YP сосредоточился на изменениях в количестве транскриптов, связанных с функционированием иммунной системы. В результате исследования транскриптома микобактерий с высокой кратностью заражения удалось определить базовую модель патогено-специфичной экспрессии генов. Были выявлены два интегрин (ITGA5 и ITGAV), которые оказались неизвестными ранее мембранными рецепторами, опосредующими захват макрофагами микобактерий с высокой кратностью заражения. Zhang YP сделал вывод о том, что гены не связанных с клеточным рецептором тирозинкиназ (SRC) играют центральную роль в регулировании нескольких уникальных сигнальных путей, активируемых при инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Ученым удалось выявить перекрестные биохимические пути между сигнальным каскадом толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и тремя факторами транскрипции NF- $\kappa$ B, C/EBP Omega и ATF3 [29].

SRC участвует во многих внутриклеточных сигнальных путях, инициированных разнообразным набором рецепторов от интегринов до TLR [29]. SRC-тирозинкиназы передают интегринозависимые сигналы для пролиферации клеток и их перемещения. Обнаруженные мишени могли бы стать кандидатами для многоцелевой антимикобактериальной терапии.

Кроме того, был осуществлен количественный фосфопротеомный анализ при обработке ЛПС. Выявлены высокодинамичные процессы фосфорилирования в некоторых сигнальных путях и за их пределами, которые могли быть связаны с киназами, как действующими по общепринятым TLR-путям, так и участвующими в регулировании клеточного цикла (ATM/ATR киназами) и росте клеток (mTOR киназами). Не было обнаружено изменения уровней экс-

прессии транскриптов или белков, однако выявлено улучшение секреции с помощью пузырьков и экзо-сом, специально индуцированных ЛПС. В этом отношении представляет интерес белок Grnmb, участвующий в подавлении провоспалительных цитокинов и маркеров белка для меланосом. Полагают, что образование меланосом и секреция являются неотъемлемой частью врожденного иммунного ответа [29].

### Транскриптом нагруженных холестерином макрофагов

Нами было проведено исследование транскриптома макрофагов, инкубированных с окисленными и ацетилированными ЛНП для оценки влияния накопления холестерина при взаимодействии с модифицированными ЛНП на экспрессию генов. Инкубация модифицированных ЛНП с макрофагами отразилась на активности нескольких сотен генов макрофагов. Были идентифицированы связанные с накоплением липидов гены, многие из которых связаны с функцией врожденного иммунитета. Это наводит на мысли, что активация макрофагов происходит при накоплении холестерина в процессе инкубации их с модифицированными ЛНП. Были отобраны 27 факторов транскрипции, потенциально ответственные за изменения экспрессии генов в макрофагах под влиянием модифицированных ЛНП. Гены, активность которых существенно изменяется при взаимодействии макрофагов с модифицированными ЛНП, удалось обнаружить с помощью транскриптомного анализа. Значительно изменялась активность генов, непосредственно вовлеченных в процессы воспаления. Благодаря транскриптомному анализу, проведенному в данной работе, выявлены гены-регуляторы, влияющие на накопление внутриклеточного холестерина. Было идентифицировано 9 генов, потенциально ответственных за накопление холестерина макрофагами человека: *IL7R*, *IL7*, *TIGIT*, *CXCL8*, *F2RL1*, *TSPYL2*, *ANXA1*, *DUSP1* и *IL15*.

Удивительно, но ни один из выявленных генов непосредственно не участвует в метаболизме холестерина. Семь из девяти генов вовлечены в иммунный

ответ. Полученные данные свидетельствуют о том, что взаимодействие макрофагов с модифицированными ЛНП запускает повышение экспрессии выявленных генов, которые влияют и кардинальным образом меняют внутриклеточный метаболизм холестерина. Такое изменение приводит к внутриклеточному накоплению липидов.

### Заключение

Транскриптомный анализ подводит нас к новой эре исследований заболеваний человека. Он позволяет диагностировать заболевания, прогнозировать рецидив заболевания, изучать ответ на различные виды лечения. С помощью транскриптомного анализа удалось установить изменения в экспрессии генов макрофагов при взаимодействии их с модифицированными ЛНП и определить ключевые маркеры, которые характеризуют различные фенотипы макрофагов, присутствующих при атеросклеротических поражениях. Выявлены гены, на активность которых влияет взаимодействие макрофагов с модифицированными ЛНП и гены, связанные с накоплением липидов. Установлено, что взаимодействие макрофагов с ЛНП может приводить к активации макрофагов.

Вырисовывается очевидная значимость анализа транскриптома макрофагов для понимания механизмов атеросклероза. С его помощью определены ключевые изменения в экспрессии генов макрофагов, ведущие к накоплению ими липидов. Целесообразно и дальше развивать данный метод анализа, и, возможно, в будущем анализ транскриптома макрофагов также обретет прогностическую значимость, и с его помощью можно будет устанавливать течение атеросклероза, степень его тяжести, оценивать эффективность терапии.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 18-34-00997).

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

### Литература/References

1. Gratchev AV, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology*. 2012;217(5):476-82. doi:10.1016/j.imbio.2012.01.008.
2. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J Cell Mol. Med*. 2016;20(1):17-28. doi:10.1111/jcmm.12689.
3. Orekhov AN, Nikiforov NG, Elizova NV, et al. Phenomenon of individual difference in human monocyte activation. *Exp. Mol. Pathol*. 2015;99(1):151-4. doi:10.1016/j.yexmp.2015.06.011.
4. Gratchev A, Ovsy I, Manousaridis I, et al. Novel Monocyte Biomarkers of Atherogenic Conditions. *Curr. Pharm. Des*. 2013;19(33):5859-64.
5. Varin A, Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. *Immunobiology*. 2009;214:630-41. doi:10.1016/j.imbio.2008.11.009.
6. Brocheriou I, Maouche S, Durand H, et al. Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: implication in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;214:316-24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.023.
7. Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):461-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
8. Cho KY, Miyoshi H, Kuroda S, et al. The phenotype of infiltrating macrophages influences arteriosclerotic plaque vulnerability in the carotid artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):910-8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.020.
9. Aladinsky VA, Nikiforov NG, Orekhova VA, et al. Direct antiatherosclerotic therapy: possible approaches, results of clinical trials. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2013;(4):76-83. (In Russ) Аладинский ВА, Никифоров НГ, Орехова МА и др. Прямая антиатеросклеротическая терапия: возможные подходы, результаты клинических исследований. *Патол. физиол. и эксп. тер*. 2013;(4):76-83.
10. Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:10-7. doi:10.1038/nrcardio.2014.173.
11. Biswas SK, Chittiezath M, Shalova IN, et al. Macrophage polarization and plasticity in health and disease. *Immunol Res*. 2012;11-24. doi:10.1007/s12026-012-8291-9.

12. Bouhlef MA, Derudas B, Rigamonti E, et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab.* 2007;6:137-43.
13. Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Bouhlef MA, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPARgamma and LXRA pathways. *Circ Res.* 2011;108:985-95. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.233775.
14. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:104-16. doi:10.1038/nri3793.
15. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010;11:889-96. doi:10.1038/ni.1937.
16. da Silva RF, Lappalainen J, Lee-Rueckert M, Kovanen PT. Conversion of human M-CSF macrophages into foam cells reduces their proinflammatory responses to classical M1-polarizing activation. *Atherosclerosis.* 2016;248:170-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.012.
17. Byron SA, van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, et al. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: Opportunities and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 2016;17:257-71. doi:10.1038/nrg.2016.10.
18. Barrans JD, Allen PD, Stamatou D, et al. Global gene expression profiling of end-stage dilated cardiomyopathy using a human cardiovascular-based cDNA microarray. *Am. J. Pathol.* 2002;160:2035-43.
19. Malone JH, Oliver B. Microarrays, deep sequencing and the true measure of the transcriptome. *BMC Biol.* 2011;9:34. doi:10.1186/1741-7007-9-34.
20. Rienzo M, Casamassimi A, Schiano C, et al. Distinct alternative splicing patterns of mediator subunit genes during endothelial progenitor cell differentiation. *Biochimie.* 2012;94:1828-32. doi:10.1016/j.biochi.2012.04.008.
21. Murphy J, Bustin SA. Reliability of real-time reverse-transcription PCR in clinical diagnostics: Gold standard or substandard? *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2009;9:187-97. doi:10.1586/14737159.9.2.187.
22. Cao L, Cui X, Hu J, et al. Advances in digital polymerase chain reaction (dPCR) and its emerging biomedical applications. *Biosens. Bioelectron.* 2017;90:459-74. doi:10.1016/j.bios.2016.09.082.
23. Rai G, Rai R, Saeidian AH, et al. Microarray to deep sequencing: transcriptome and miRNA profiling to elucidate molecular pathways in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2016;64(1):14-24. doi:10.1007/s12026-015-8672-y.
24. Farkas MH, Grant GR, White JA, et al. Transcriptome analyses of the human retina identify unprecedented transcript diversity and 3.5 Mb of novel transcribed sequence via significant alternative splicing and novel genes. *BMC Genomics.* 2013;14:486. doi:10.1186/1471-2164-14-486.
25. Lyu Y, Yang Y, Liu Y, et al. Analysis of a patient with X-linked mental retardation by next generation sequencing. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2018;35(2):257-60. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.025.
26. Keshewani V, Shahshahan HR, Mishra PK. Cardiac transcriptome profiling of diabetic Akita mice using microarray and next generation sequencing. *PLoS One.* 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0182828. eCollection 2017.
27. Martinez FO, Gordon S, Locati M, et al. Transcriptional profiling of the human monocyto-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J Immunol.* 2006;177:7303-11.
28. Adamson S, Leitinger N. Phenotypic modulation of macrophages in response to plaque lipids. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22:335-42. doi:10.1097/MOL.0b013e32834a97e4.
29. Zhang YP, Pan CS, Yan L, et al. Catalpol restores LPS-elicited rat microcirculation disorder by regulation of a network of signaling involving inhibition of TLR-4 and SRC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(6):G1091-G1104. doi:10.1152/ajpgi.00159.2016.

## AD MEMORIAM

**Руда Михаил Яковлевич**

(13 февраля 1940 — 10 февраля 2019)

Ушел из жизни выдающийся советский и российский кардиолог, клиницист, ученый с мировым именем, всемирно признанный авторитет в области неотложной кардиологии, профессор Михаил Яковлевич Руда.

Михаил Яковлевич родился 13 февраля 1940г в Москве, в семье врача. В 1963г окончил 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и поступил в клиническую ординатуру Института терапии АМН СССР, после завершения которой продолжил работать в Институте терапии (переименованном впоследствии в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова АМН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ, ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России) первоначально в качестве врача, затем младшего и старшего научного сотрудника, заведующего отделением, и, в течение многих лет фактически до последних дней жизни — руководителем отдела неотложной кардиологии.

Наследие Михаила Яковлевича огромно, бесценно и многогранно. Руда М. Я. является автором, организатором и исполнителем целого ряда важнейших исследований и достижений в области неотложной кардиологии: будучи еще совсем молодым специалистом участвовал в создании первого в мире кардиомонитора, который позволял контролировать не только ритм сердца, но и динамику сегмента ST ЭКГ. Вместе с академиком РАН Чазовым Е. И. он стоял у истоков зарождения и создания специализированного отделения для лечения больных острым инфарктом миокарда с палатой интенсивного наблюдения, последующей разработки и внедрения системы поэтапного лечения больных острым инфарктом миокарда. Руда М. Я. принимал активное участие в первых курсах ВОЗ, посвященных принципам работы созданных палат интенсивного наблюдения для коронарных больных и новых подходов к лечению инфаркта миокарда, осложненного опасными для жизни аритмиями и кардиогенным шоком. Руда М. Я. является одним из авторов успешного внутрикоронарного введения тромболитика (фибринолизина) больному с инфарктом миокарда в 1975г, что было выполнено впервые в мире и признано важнейшим вкладом отечественной медицины в мировую кардиологию.

Руда М. Я. одним из первых в СССР и РФ исследовал и внедрял в клиническую практику новые техно-



логии для лечения тяжелых осложнений инфаркта миокарда — отека легких и кардиогенного шока, проводил изучение нарушений проводимости сердца с разработкой прогноза и тактики лечения при различных вариантах поперечных внутрисердечных блокад при инфаркте миокарда. Им предложены и доказаны преимущества введения тромболитиков на догоспитальном этапе; исследованы и внедрены в клиническую практику такие отечественные препараты, как проурокиназа, блокатор гликопротеиновых рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub>а тромбоцитов монафрам и др. За исследование эффективности антиаритмического препарата нибентан Руда М. Я. в составе коллектива авторов был удостоен Государственной премии РФ.

Не существует ни одного раздела неотложной кардиологии, в которой бы Михаил Яковлевич не оставил свой след, и перечень его приоритетов и достижений можно было бы продолжать бесконечно долго.

Руда М. Я. автор более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищено 7 докторских и 32 кандидатских диссертаций.

На протяжении последних лет значительное внимание Руда М. Я. уделял работе Общества специалистов по неотложной кардиологии, являясь Председателем правления и Почетным Президентом Общества, Главным редактором журнала “Неотложная кардиология”. По книгам и лекциям Михаила Яковлевича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Михаил Яковлевич относился к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, являлся профессионалом высочайшего уровня, обладал глубокой и всесторонней эрудицией — его мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов, для всех нас.

Память о Михаиле Яковлевиче навсегда останется в сердцах друзей, коллег и близких покойного.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2  
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2  
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

**18–20 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА**

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

