

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда 2018 (соглашение экспертов)

Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II

Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания

Отдаленные сердечно-сосудистые события в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов с инфарктом миокарда

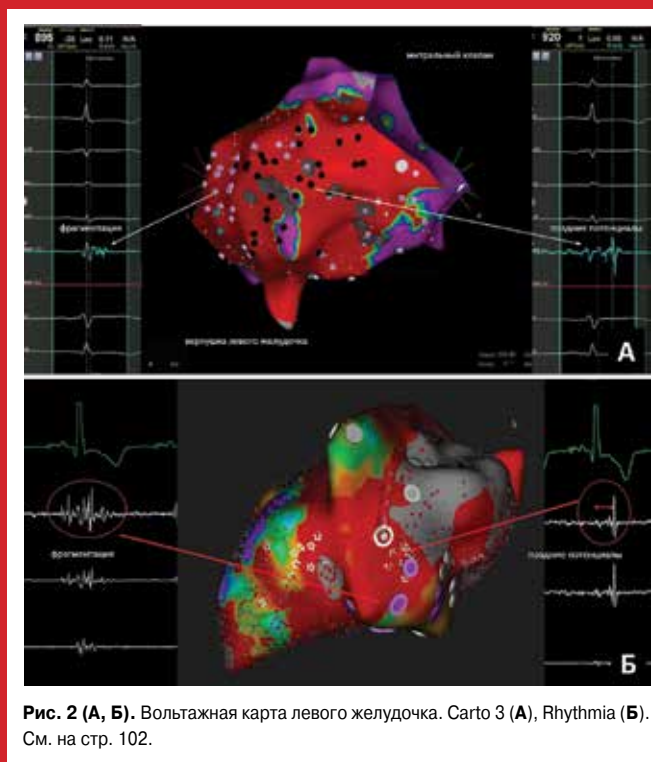
Новый подход в технике имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ишемической болезнью сердца

Возможная связь реабилитационных аэробных тренировок и увеличения длины теломер хромосом

Инфаркт миокарда и синдром Шерешевского-Тёрнера

В ФОКУСЕ:

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда





КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Новые технологии —
в практику здравоохранения



Российское
кардиологическое
общество

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

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

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

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

Информация о подписке:
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

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Клешеногов А. С.

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

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 24 (3) 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)

Галевич 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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревинский 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)

Галевич А. С. (Казань)

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 Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

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

Senior translator Kleschenogov A. S.

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (3) 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

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)

Galyavich A. S. (Kazan)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Nedbaikin A. M. (Brjansk)

Oleynikov V. E. (Penza)

Paleev F. N. (Moscow)

Pokrovskiy S. N. (Moscow)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Protasov K. V. (Irkutsk)

Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)

Khludeeva E. A. (Vladivostok)

Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Бражник В. А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р.,
Аверкова А. О., Рогожина А. А., Королева О. С.,
Зубова Е. А., Карманчикова Е. А., Хасанов Н. Р.,
Чичкова М. А., Боева О. И., Галявич А. С., Затейщиков Д. А.
Факторы риска кровотечений у больных с острым
коронарным синдромом: данные наблюдательного
исследования ОРАКУЛ II

7 *Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Guliev R. R., Averkova A. O., Rogozhina A. A., Koroleva O. S., Zubova E. A., Karmanchikova E. A., Khasanov N. R., Chichkova M. A., Boeva O. I., Galyavich A. S., Zateyshchikov D. A.*
Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II

Тукиш О. В., Гарганеева А. А.
Трудности диагностики острого инфаркта миокарда
у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние
на тактику ведения в остром периоде заболевания

17 *Tukish O. V., Garganeeva A. A.*
Difficulties of diagnostics of acute myocardial infarction in elderly and senile patients and their influence on management in the acute period of disease

Хамитова А. Ф., Загидуллин Ш. З., Лакман И. Р.,
Гареева Д. Ф., Загидуллин Н. Ш.
Отдаленные сердечно-сосудистые события
в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов
с инфарктом миокарда

24 *Khamitova A. F., Zagidullin Sh. Z., Lakman I. R., Gareeva D. F., Zagidullin N. Sh.*
Analysis of distant cardiovascular events depending on the biomarker profile in patients with myocardial infarction

Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н.,
Сазонова С. И., Хлынин М. С., Левинтас А. Д., Попов С. В.
Новый подход в технике имплантации кардиовертера-
дефибриллятора у пациентов с ишемической болезнью
сердца

32 *Atabekov T. A., Batalov R. E., Krivolapov S. N., Sazonova S. I., Khlynyn M. S., Levintas A. D., Popov S. V.*
A new approach in cardioverter-defibrillator implantation in patients with coronary artery disease

Безденежных А. В., Сумин А. Н., Безденежных Н. А.,
Казачек Я. В., Барбараш О. Л.
Функция почек и прогрессирование некоронарного
атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью
сердца через год после коронарного шунтирования

39 *Bezdenezhnykh A. V., Sumin A. N., Bezdenezhnykh N. A., Kazachek Ya. V., Barbarash O. L.*
Renal function and non-coronary atherosclerosis progression in patients with coronary artery disease one year after coronary artery bypass

Балашкевич Н. А., Дюсенова Л. Б., Жетписбаев Б. А.,
Казымов М. С., Избасарова И. А., Боровикова О. А.,
Шалгумбаева Г. М.
Сравнительная оценка функционального состояния почек
у лиц, перенесших острый коронарный синдром

48 *Balashkevich N. A., Dyusenova L. B., Zhetpisbaev B. A., Kazymov M. S., Izbasarova I. A., Borovikova O. A., Shalgumbaeva G. M.*
Comparative assessment of kidneys' functional state in patients with acute coronary syndrome

Шамес Д. В., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В.
Предсказательная ценность препроцедурных
лабораторных данных у пациентов с рестенозами
коронарных артерий в различных типах стентов

54 *Shames D. V., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V.*
The predictive value of preprocedural laboratory data in patients with coronary artery restenosis in various types of stents

Гогниева Д. Г., Гамилов Т. М., Прямоносков Р. А.,
Василевский Ю. В., Симаков С. С., Лианг Ф., Терновой С. К.,
Серова Н. С., Тебенкова Е. С., Синицын Е. А., Першина Е. С.,
Абуггов С. А., Марданыян Г. В., Закрян Н. В., Киракосян В. Р.,
Бетелин В. Б., Митина Ю. О., Губина А. Ю., Щечкохихин Д. Ю.,
Сыркин А. Л., Копылов Ф. Ю.
Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного
кровотока при помощи одномерной математической модели.
Промежуточные результаты пилотного исследования

60 *Gognieva D. G., Gamilov T. M., Pryamonosov R. A., Vasilevsky Yu. V., Simakov S. S., Liang F., Ternovoy S. K., Serova N. S., Tebenkova E. S., Sinitsyn E. A., Pershina E. S., Abugov S. A., Mardanyan G. V., Zakryan N. V., Kirakosyan V. R., Betelin V. B., Mitina Yu. O., Gubina A. Yu., Shchekochikhin D. Yu., Syrkin A. L., Kopylov F. Yu.*
Noninvasive assessment of the fractional reserve of coronary blood flow with a one-dimensional mathematical model. Preliminary results of the pilot study

Крюков Н. А., Рыжков А. В., Сухова И. В.,
Ананьевская П. В., Фокин В. А., Гордеев М. Л.
Возможности магнитно-резонансной томографии
в прогнозировании восстановления критического
снижения сократительной функции левого желудочка
у пациентов с ишемической болезнью сердца после
прямой реваскуляризации миокарда

Давыдов В. В., Арехина Е. Л.
Профилактика прогрессирования хронической болезни
почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической
сердечной недостаточности

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Аронов Д. М.
Возможная связь реабилитационных аэробных
тренировок и увеличения длины теломер хромосом

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Шамраев Р. Л., Илюхин О. В., Иваненко В. В.,
Мерзляков С. Г., Лопатин Ю. М.
Последствия эскалации и де-эскалации двойной
антитромбоцитарной терапии у больных с острым
коронарным синдромом в условиях реальной клинической
практики

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В., Сафина Э. Г.,
Мурзина Е. А., Кувшинова Л. Е., Гизатуллина Н. Ф.
Инфаркт миокарда и синдром Шерешевского-Тёрнера

Артюхина Е. А., Стребкова Е. Д., Ревিশвили А. Ш.
Этапный подход лечения пациента с ишемической
болезнью сердца и желудочковыми аритмиями

СОГЛАШЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Четвертое универсальное определение инфаркта
миокарда (2018)
(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138)

69 Kryukov N. A., Ryzhkov A. V., Sukhova I. V.,
Ananyevskaya P. V., Fokin V. A., Gordeev M. L.
Possibilities of magnetic resonance imaging in predicting
of the critical reduction of left ventricle contractile function
in patients with coronary artery disease after direct myocardial
revascularization

76 Davydov V. V., Arekhina E. L.
Prevention of chronic kidney disease progression
in patients with acute decompensation of chronic heart
failure

SUPPORTING A PRACTITIONER

82 Aronov D. M.
Possible associations between recovery aerobic training
and increasing the length of telomeres

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

90 Shamraev R. L., Ilyukhin O. V., Ivanenko V. V.,
Merzlyakov S. G., Lopatin Yu. M.
Consequences of escalation and de-escalation of double
antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome
in real clinical practice

CLINICAL CASES

98 Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V., Safina E. G.,
Murzina E. A., Kuvshinova L. E., Gizatullina N. F.
Myocardial infarction and Turner syndrome

101 Artyukhina E. A., Strebkova E. D., Revishvili A. Sh.
Staged approach to treating a patient with coronary artery
disease and ventricular arrhythmias

EXPERT CONSENSUS

107 Fourth universal definition of myocardial
infarction (2018)
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138)

Уважаемые коллеги!

Данный номер Российского кардиологического журнала посвящен инфаркту миокарда и стабильной ишемической болезни сердца (ИБС).

Основное место в нём занимает перевод Консенсуса экспертов Европейского кардиологического общества, американской коллегии кардиологов, Американской Ассоциации сердца и Всемирной федерации сердца 2018 года “Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда”. Считаю важным обратить внимание читателей на несколько принципиальных новых и весьма важных практических положений нового универсального определения инфаркта миокарда: 1) не следует диагностировать инфаркт миокарда только на основании повышения уровня тропонинов; 2) желательно документировать наличие инфаркта миокарда данными коронарной ангиографии (выявление тромбоза или эрозии бляшки); 3) при отсутствии признаков ишемии миокарда следует говорить о повреждении миокарда. В новом Четвертом универсальном определении инфаркта миокарда выделяются, как и в Третьем универсальном определении, 5 типов, но при этом приводятся четкие разграничения между 1 и 2 типами инфаркта миокарда, а также вводится новый подтип инфаркта миокарда — 4с.

Несомненный интерес читателей вызовут оригинальные отечественные исследования. Одной из оригинальных работ является исследование, посвященное оценке факторов риска кровотечений у больных острым коронарным синдромом. Предлагается оригинальная шкала оценки риска кровотечений ОРА-КУЛ, которая основана на анализе данных отечественных пациентов и может быть использована вместо известных зарубежных шкал (куда не включались российские пациенты) в связи с ее простотой и надежностью.

Интерес читателей вызовет статья по диагностике инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста.

В журнале представлены оригинальные работы и по стабильной ИБС, в частности, по инструмен-



тальной диагностике. К ним относятся исследование по определению диагностической точности неинвазивной оценки фракционного резерва коронарного кровотока на основании данных компьютерной томографии сердца, а также работа по оценке магнитно-резонансной томографии в прогнозировании восстановления сократительной способности миокарда после реваскуляризации.

Две статьи посвящены функции почек у больных ИБС в отдаленном периоде — у больных после острого коронарного синдрома и у пациентов с хронической ИБС через год после коронарного шунтирования, что также представляет практический интерес.

В разделе “Клинические случаи” приведены две статьи с описанием трудных ситуаций: пациента с ИБС и желудочковыми нарушениями ритма сердца, двух пациенток с инфарктом миокарда и синдрома Тёрнера.

Надеюсь, что представленные в данном номере Российского кардиологического журнала публикации пригодятся ряду читателей в их повседневной практике, а иным читателям опубликованные работы послужат стимулом для новых научных исследований.

Галявич Альберт Сарварович
д.м.н., профессор,
вице-президент Российского кардиологического общества

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Приводятся данные мета-анализа исследований препаратов — ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизина/кексина 9 (PCSK9) в отношении больших сердечно-сосудистых событий (MACE). Du, et al. (2019) включили 54 рандомизированных исследования с общим числом пациентов почти 98 тысяч. Оценка рисков у пациентов с гиперхолестерин-/гиперлипидемией проводилась за период наблюдения в среднем 10 лет. В сравнении с контрольной группой ингибиторы PCSK9 снижали риск существенно: на 16% для MACE, а также на 17% — риск нефатального инфаркта миокарда и любого инсульта — на 25%. По показателям общей летальности, сердечно-сосудистой смерти, сердечной недостаточности и нестабильной стенокардии достоверных различий не было.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

В исследовании DECISION-СТО (оценка чрескожных коронарных вмешательств для лечения хронической окклюзии артерии), Lee, et al. (2019), пациенты с показаниями для вмешательства рандомизировались по двум стратегиям: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или без ЧКВ. В период с 2010 по 2016гг было включено 834 пациента. Из тех, кто был рандомизирован группу без вмешательства, 20% в течение трёх дней получили вмешательство отсроченно. Авторы делают вывод, что ЧКВ при полной хронической окклюзии эффективно; нет существенных различий между группами с и без вмешательства по серьёзным сердечно-сосудистым событиям. Одно из ограничений исследования — высокий уровень перехода пациентов из групп рандомизации.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Авторы из Великобритании изучали связь расчётного объёма плазмы и исходы операции коронарного шунтирования. Они исходили из предположения, что рассчитанный до операции объём плазмы сможет предотвратить связанные с застойной сердечной недостаточностью осложнения. Maznyczka, et al. (2019) включили в ретроспективное исследование пациентов с АКШ за период 1999–2010гг, всего 1887. Принимался идеальный и расчётный по гематокриту объём плазмы. У 8% пациентов были клинические признаки застоя; относительно повышенный объём плазмы был рассчитан у 17% и коррелировал с гипонатриемией, диагнозом диабета и высоким баллом по EuroSCORE. Расчётное превышение “статуса объёма плазмы” на 5,6% и более оказалось независимым предиктором более длительной интенсивной терапии, госпитализации, а также послеоперационных осложнений со стороны почек и нарушения ритма сердца.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Американские авторы, Burroughs-Рейна, et al. (2019) изучали кумулятивный психосоциальный стресс у жен-

щин старшего возраста по отношению к сердечно-сосудистому здоровью, во взаимосвязи с расой и этносом. Было включено 25 тыс. женщин (из них 24 тыс. белые) из исследования WHS (Women Health Study). Кумулятивный психосоциальный стресс сопоставлялся с идеальным сердечно-сосудистым здоровьем, как оно формулируется Стратегией Американской ассоциации сердца к 2020 году (курение, масса тела, активность, питание, артериальное давление, холестерин, глюкоза и др.). Наиболее низким значение психосоциального стресса было у белых женщин даже после поправки на психологический статус и социально-экономическое положение. У чернокожих и азиатских женщин были хуже показатели сердечно-сосудистого здоровья даже после поправки на психосоциальный стресс.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Корейские авторы изучали связь уровня мочевого кислоты и наличия артериальной гипертензии. Lee, et al. (2019) включили 808 участников в возрасте 40–79 лет, свободных от гипертензии и серьёзных сердечно-сосудистых событий. Наблюдение длилось 3,3 года. За это время у 11,5% мужчин и 10,7% женщин была выявлена гипертензия. Связь гиперурикемии и развития гипертензии зависела от возраста. Она была достоверна для лиц моложе 55 лет, но связи не было для лиц 55 лет и старше. В большей степени уровень мочевого кислоты был связан с повышением диастолического АД.

(По данным: *Hypertens Res*, 2019)

Тайваньские авторы, Hsieh, et al. (2019), обращают внимание на события инсульта, происходящие несмотря на антитромбоцитарную терапию. Они указывают, что нередко такое событие приписывается устойчивостью к терапии. В исследовании 17 тыс. пациентов с инсультом, 3,3 тыс. получали антитромбоцитарную терапию до события. Инсульт умеренной тяжести был ассоциирован с обнаружением фибрилляции предсердий в момент события, тогда как у тяжёлого инсульта такой связи не оказалось.

(По данным: *Atherosclerosis*, 2019)

Приводятся данные изучения метотрексата в качестве противовоспалительного средства для предотвращения неблагоприятных событий, связанных с атеросклерозом. Международная группа авторов, Ridker, et al. (2019), рандомизировали 4,8 тыс. пациентов с анамнезом инфаркта миокарда или многососудистого коронарного поражения с наличием диабета, или метаболического синдрома в группы метотрексата 15/20 мг в неделю или плацебо. Наблюдение длилось 2,3 года. Показано, что у лиц со стабильным атеросклерозом метотрексат не снижал уровни медиаторов воспаления и не вёл к снижению числа сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо.

(По данным: *N Engl J Med*, 2019)

Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II

Бражник В.А.^{1,2}, Минушкина Л.О.¹, Гулиев Р.Р.³, Аверкова А.О.¹, Рогожина А.А.¹, Королева О.С.¹, Зубова Е.А.², Карманчикова Е.А.⁴, Хасанов Н.Р.⁵, Чичкова М.А.⁶, Боева О.И.⁷, Галаявич А.С.⁵, Затеишчиков Д.А.^{1,2}

Цель. Выявление факторов риска кровотечений 2-5 типов по шкале BARC у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы. Использованы данные 1502 больных из наблюдательного открытого многоцентрового исследования, ОРАКУЛ II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения) — 894 мужчин (59,5%) и 608 женщин (40,5%), возраст — 65,7±12,9 лет. 560 (37,3%) имели ОКС с подъемом сегмента ST и 942 (62,7%) — ОКС без подъема ST. Кровотечения зарегистрированы у 164 больных (10,9%), в том числе во время индексной госпитализации — у 39 (2,6%), из них тяжелых (типы 3-5) 0,5%, значимых — 1,7% (типы 2-5).

Результаты. В течение года после выписки кровотечения отмечены у 126 (8,4%) больных, больших — 0,8%, значимых — 2,4%. Развитие кровотечений 2-5 типа ассоциировалось с наличием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, снижением клиренса креатинина, гемоглобина, возрастом больных, применением антикоагулянтов в составе тройной или двойной антитромботической терапии, проведением чрескожных коронарных вмешательств при индексной госпитализации и наличием сердечной недостаточности 2-4 класса по Killip при поступлении. ROC-анализ показал, что прогностическая ценность шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ составляет 0,762, чувствительность — 62%, специфичность — 78%.

Заключение. Таким образом, нами на материале рутинной клинической практики создана простая шкала оценки риска кровотечений у больных ОКС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):7-16

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-7-16>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, кровотечение, BARC, смертность, шкала риска ОРАКУЛ.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ³ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Емануэля Российской академии наук, Москва; ⁴ГБУЗ Ставропольского края Ставропольская краевая клиническая специализированная психиатрическая больница № 1, Ставрополь; ⁵ФГБОУ ВО Казанский государственный

медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁶ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения г. Москвы Москва; ⁷ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия.

Бражник В.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, главный врач, ORCID: 0000-0003-4144-4719, Минушкина Л.О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Гулиев Р.Р. — н.с., ORCID: 0000-0001-8910-4137, Аверкова А.О. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8867-117X, Рогожина А.А. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9742-359X, Королева О.С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5292-1336, Зубова Е.А. — врач, ORCID: 0000-0001-8377-1350, Карманчикова Е.А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-3991-2547, Хасанов Н.Р. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8582-708X, Чичкова М.А. — д.м.н. профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6962-3260, Боева О.И. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Галаявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Затеишчиков Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

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

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, АТТ — антитромботическая терапия, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Рукопись получена 11.02.2019

Рецензия получена 17.02.2019

Принята к публикации 25.02.2019



Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II

Brazhnik V.A.^{1,2}, Minushkina L.O.¹, Guliev R.R.³, Averkova A.O.¹, Rogozhina A.A.¹, Koroleva O.S.¹, Zubova E.A.², Karmanchikova E.A.⁴, Khasanov N.R.⁵, Chichkova M.A.⁶, Boeva O.I.⁷, Galyavich A.S.⁵, Zateyshchikov D.A.^{1,2}

Aim. To identify the risk factors for bleeding of BARC scale 2-5 types in patients after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The data of 1502 patients from the open multicenter study, ORACUL II, were used — 894 men (59,5%) and 608 women (40,5%), mean age — 65,7±12,9 years. Five hundred sixty (37,3%) patients had ACS with ST-segment elevation and 942 (62,7%) — ACS without ST-segment elevation. Bleeding was recorded in 164 patients (10,9%), including index admission — in 39 (2,6%) patients, of which severe (types 3-5) — 0,5%, significant — 1,7% (types 2-5).

Results. Within a year after discharge, bleeding was observed in 126 (8,4%) patients, large — 0,8%, significant — 2,4%. The development of bleeding type 2-5 was associated with the presence of gastric ulcer and duodenal ulcer, gastrointestinal bleeding in history, decreased creatinine, hemoglobin clearance, age of patients, the use of anticoagulants in the composition of triple or double antithrombotic therapy,

conducting of percutaneous interventional procedures, the presence of heart failure 2-4 Killip class at admission. ROC analysis showed that the predictive value of the ORACLE bleeding risk scale is 0,762, sensitivity — 62%, specificity — 78%.

Conclusion. Thus, we based on routine clinical practice have created a simple scale for assessing the risk of bleeding in patients with ACS.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):7-16

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-7-16>

Key words: acute coronary syndrome, bleeding, BARC, mortality, ORACLE risk scale.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow; ²City Clinical Hospital № 51, Moscow; ³Institute for Biochemical Physics, Moscow; ⁴Stavropol Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1, Stavropol; ⁵Kazan State Medical University, Kazan; ⁶City Clinical Hospital № 17, Moscow; ⁷Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

Brazhnik V. A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Minushkina L. O. ORCID: 0000-0002-4203-3586, Guliev R. R. ORCID: 0000-0001-8910-4137, Averkova A. O. ORCID:

0000-0002-8867-117X, Rogozhina A. A. ORCID: 0000-0002-9742-359X, Koroлева O. S. ORCID: 0000-0001-5292-1336, Zubova E. A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Karmanchikova E. A. ORCID: 0000-0002-3991-2547, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0001-8582-708X, Chichkova M. A. ORCID: 0000-0002-6962-3260, Boeva O. I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Zateyshchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

Received: 11.02.2019 Revision Received: 17.02.2019 Accepted: 25.02.2019

Широкое внедрение интервенционных методов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и широкое использование современной антитромботической терапии (АТТ) сделало актуальной проблему безопасности. У каждого 10-го больного после эпизода ОКС в течение 2 лет развивается кровотечение, до 4% переносят его во время первичной госпитализации [1-3]. По некоторым данным, за последние 10 лет риск внутригоспитальных кровотечений у таких больных вырос в 1,8 раза. При этом, те, кто перенес серьезные кровотечения в стационаре,

имеют и более высокий риск ишемических эпизодов, в том числе фатальных, как минимум, в течение ближайшего года [4]. Перечисленные факты дали основания для формулировки концепции “избегания” риска кровотечений, однако до настоящего времени в широкой клинической практике она не используется. Существенным элементом данной концепции является учет факторов риска кровотечений, в связи с чем исследования в данной области не теряют своей актуальности.

Целью данного исследования было выявление факторов риска, ассоциированных с развитием кровотечений у больных ОКС в условиях реальной клинической практики.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Все больные (n=1502)
Мужчины/Женщины (n, %)	894 (59,5%)/608 (40,5%)
Возраст при включении, лет	65,7±12,9
ИМТ, кг/м ²	28,3±4,99
ОКСнST/ОКСбнST, (n, %)	560 (37,3%)/942 (62,7%)
ИБС в анамнезе, (n, %)	1132 (74,7%)
ИМ в анамнезе, (n, %)	466 (31,5%)
АГ в анамнезе, (n, %)	1320 (87,9%)
Инсульт в анамнезе, (n, %)	164 (12,6%)
ХСН до настоящей госпитализации, (n, %)	769 (51,2%)
СН 2-4 кл по Killip при поступлении, n (%)	297
Атеросклероз периферических артерий, (n, %)	401 (26,8%)
Сахарный диабет, (n, %)	354 (23,6%)
ХОБЛ, (n, %)	66 (4,3%)
Бронхиальная астма, (n, %)	36 (2,3%)
Апноэ сна, (n, %)	30 (2,0%)
ЯБ желудка и 12п.к., (n, %)	216 (14,3%)
ЖКК в анамнезе, (n, %)	26 (1,7%)
Заболевания печени, (n, %)	95 (6,3%)
Заболевания щитовидной железы, (n, %)	178 (11,8%)
Анемия в анамнезе, (n, %)	131 (8,7%)
Заболевания почек в анамнезе, (n, %)	584 (38,8%)
Онкологические заболевания в анамнезе, (n, %)	131 (8,7%)
Употребление алкоголя, (n, %)	672 (44,7%)
Курение, (n, %)	405 (26,9%)
Отягощенный анамнез ССЗ, (n, %)	553 (36,8%)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОКСнST — ОКС с подъемом сегмента ST, ОКСбнST — ОКС без подъема сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБ — язвенная болезнь, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, 12п.к. — двенадцатиперстная кишка.

Материал и методы

Настоящий анализ основан на данных, полученных в открытом наблюдательном многоцентровом исследовании ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения). Подбор больных осуществлялся в период с 2014 по 2017гг. Подробно критерии включения описаны в предшествующих публикациях [5]. Основанием для включения в исследование было наличие у больного ОКС при поступлении показаний к проведению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в данную госпитализацию, вне зависимости от того, проведено ЧКВ или нет.

Из включённых 1655 больных в представленный анализ вошли данные о 1502, имевших хотя бы 1 визит наблюдения после выписки из стационара. Критериями исключения были отсутствие согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Все пациенты получали стандартную терапию на основании действующих рекомендаций.

На визитах наблюдения (выписка из стационара, 25, 90, 180 и 360 день от момента включения) фиксировались все случаи кровотечений с описанием их характера, источника, тяжести, проводимого лечения и классификации по шкале BARC [6]. Также регистрировались неблагоприятные исходы (смерть и ее причина, повторные эпизоды ОКС, повторное проведение реваскуляризации после выписки из стационара, инсульты и случаи осложненного атероскле-

Таблица 2

Источник и тяжесть кровотечений, зарегистрированных в различные сроки наблюдения

	Визит "выписка"	Визит 25 день	Визит 90 день	Визит 180 день	Визит 360 день
Количество больных с кровотечением	39	39	31	41	45
Источник кровотечения					
ЖКК	8	7	4	4	8
Геморроидальное	1	4	1	1	2
Место пункции	19	1 (при АКШ)			
Спонтанные п/к гематомы	2	1	1	1	2
Гематурия	3	1	3	5	2
Носовое	1	20	15	20	22
Маточное		1	1	1	1
Десневое		2	1	7	6
Гемоперикард	1				
Расслоение аневризмы аорты	1				
Внутричерепное кровоизлияние			1		
Послеоперационное			1 (при АКШ)	1	
Кровохарканье				1	
Неопределенный источник	3	2	1		2
Тяжесть кровотечения BARC					
1 ст	12	30	19	34	36
2 ст	18	5	8	6	5
3 ст	8	3	1	1	2
4 ст		1	1		
5 ст	1		2		2

Сокращения: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

роза). Фиксировалась получаемая пациентом терапия: фармакологическая группа препаратов, доза и конкретный препарат.

Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

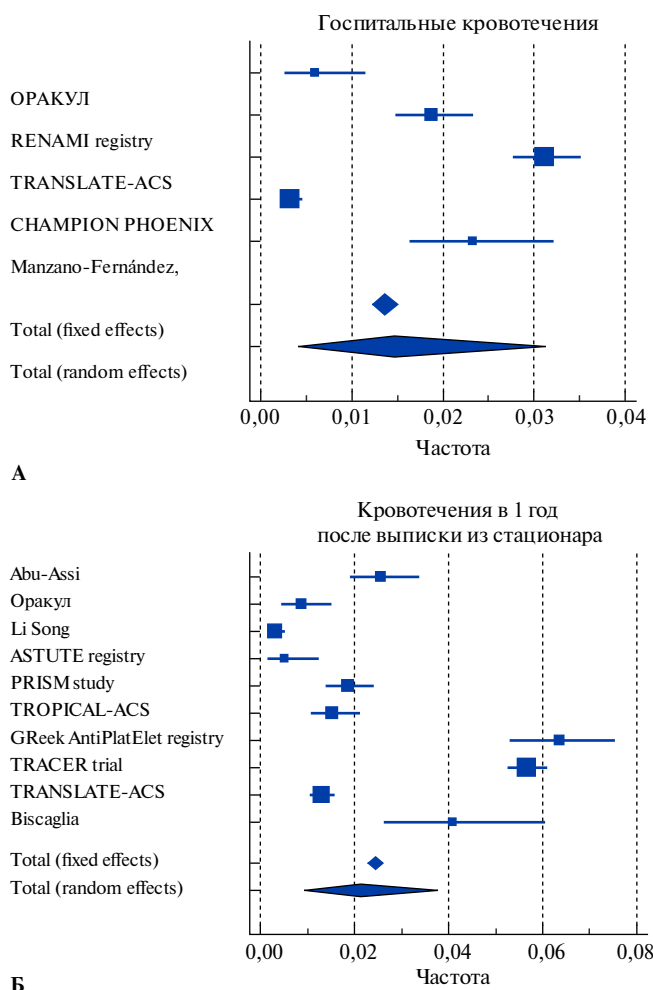
Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0 и MedCalc 18.5. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и величины стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение соответствовало нормальному, для анализа достоверности их различия применяли t-критерий Стьюдента, при отклонении от нормального распределения применяли непараметрические методы расчета. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона.

Для оценки частоты кровотечений в сравнении с данными литературы был проведен мета-анализ данных исследований, опубликованных в 2015–2018 гг. Поиск литературы проводился в системе PubMed по ключевым словам “острый коронарный синдром”, “кровотечение”, “BARC”. В мета-анализ включались исследования с сопоставимыми с исследованием ОРАКУЛ сроками наблюдения за больными. Мета-анализ пропорций проводился с помощью статисти-

ческого пакета программ MedCalc с использованием преобразования Фримана-Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов. Гетерогенность модели оценивалась по критериям Q и I^2 .

Для оценки независимости влияния клинических факторов на риск кровотечения использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, включали в многофакторный анализ. Коэффициенты для расчета прогностической формулы рассчитывали из линейного регрессионного анализа. Внутренняя валидация проводилась с помощью бутстрэп-метода. Классификация и оценку согласия модели и реальных данных проводилось методом Хосмера-Лемешова. Классификация считалась адекватной при значении $p > 0,20$.

Анализ диагностической точности тестируемой шкалы проводился путём построения характеристических кривых (receiver operator characteristic curve, ROC-кривых) для каждого диагностического критерия и вычисления площади под этими кривыми (area under curve, AUC). Также для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывались чувствительность, специфичность. Сравнение диагностической значимости в разных клинических группах проводилось путем сравнения площадей под ROC-кривыми тестом Hanley и McNeil.



А

Б

Рис. 1 (А, Б). Мета-анализ частоты госпитальных (А) и отдаленных (Б) кровотечений у больных после ОКС.

Представленная работа является инициативным открытым наблюдательным многоцентровым исследованием, организованным кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД ПРФ. Авторы не заявляют конфликта интересов.

Результаты

В период наблюдения кровотечения были зарегистрированы всего у 164 из 1502 больных (10,9%), в течение индексной госпитализации — у 39 (2,6%), в течение года после индексной госпитализации — у 126 (8,4%), у 19 (1,2%) больных регистрировались повторные кровотечения на нескольких визитах. Частота тяжелых госпитальных кровотечений (типы 3-5 по BARC) составила 0,5%, значимых — 1,7% (типы 2-5 по BARC). Для кровотечений, развившихся после выписки из стационара, частота больших составила 0,8%, значимых — 2,4%. Тяжесть и источники кровотечений охарактеризованы в таблице 2.

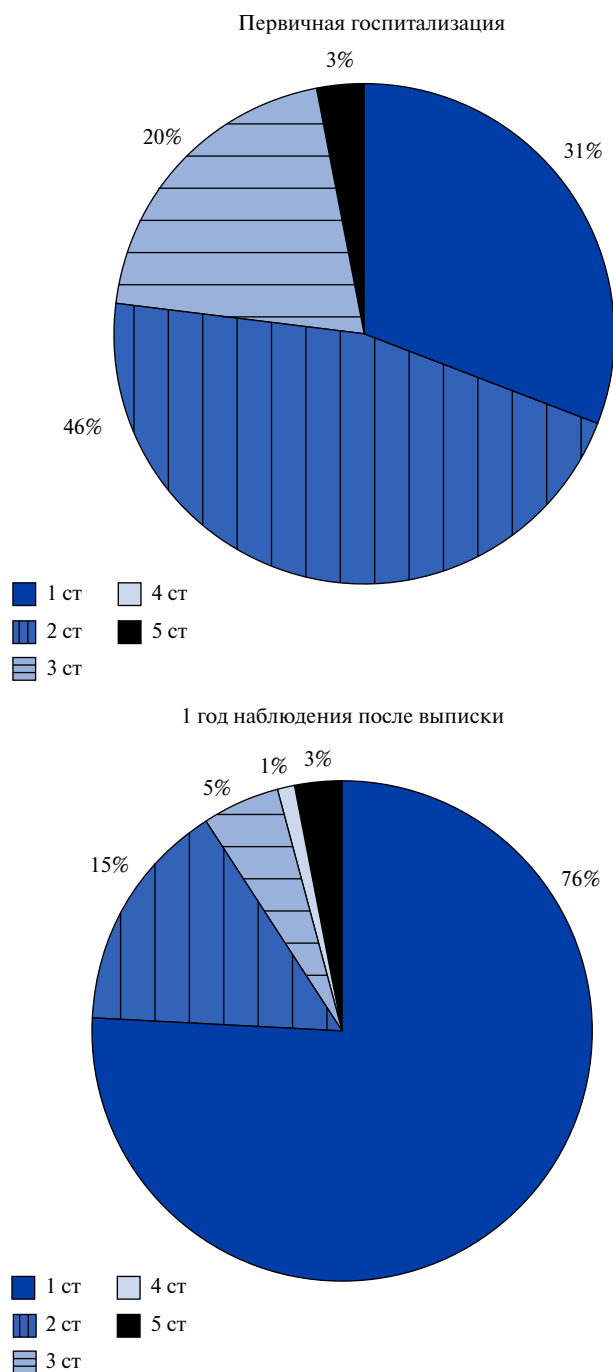


Рис. 2. Тяжесть кровотечений в период первичной госпитализации и в течение 1 года после выписки.

На рисунке 1 представлены результаты мета-анализа частот кровотечений у больных с ОКС, опубликованных в 2015-2018гг [7-18]. Для мета-анализа были выбраны все исследования, в которых тяжесть кровотечений оценивалась по критериям BARC. Отдельно проанализирована частота госпитальных кровотечений и кровотечений в течение 1 года после эпизода ОКС. Следует отметить, что представленные данные характеризуются большой гетерогенностью и для

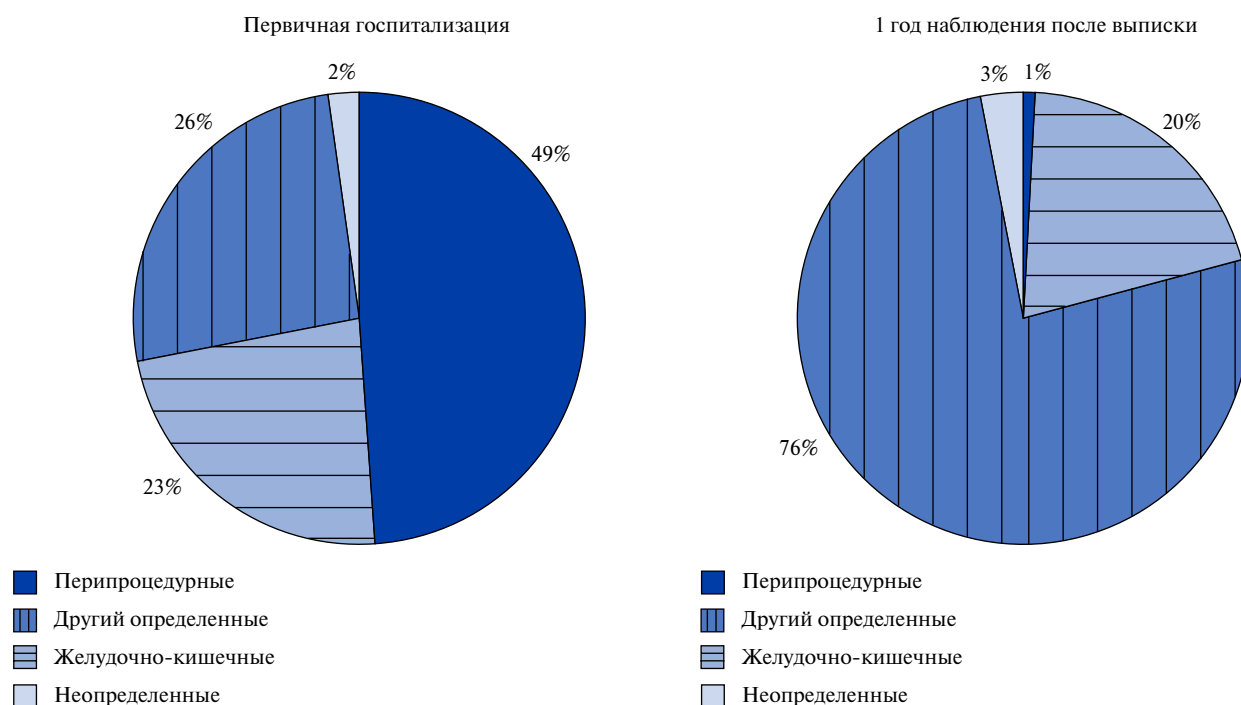


Рис. 3. Источники кровотечений в период первичной госпитализации и в течение 1 года после выписки.

частот госпитальных кровотечений, и для кровотечений, зафиксированных в отдаленные сроки после выписки из стационара (в течение 1 года наблюдения) — Q-критерий 319,62 и 820,53, соответственно. При проведении анализа распределения Фуннела для частоты госпитальных кровотечений оно было симметричным, а для постгоспитальных — асимметричным, что говорит о большем разнообразии влияющих факторов. В обоих случаях данные исследования ОРАКУЛ оказались внутри 95% доверительного интервала.

В период индексной госпитализации регистрировались преимущественно кровотечения, связанные с проведением коронароангиографии (КАГ) и реваскуляризации — 49%. Второй по частоте причиной кровотечений были желудочно-кишечные (ЖКК) — 23%. Одно из кровотечений оказалось фатальным (расслоение аневризмы аорты) (рис. 2). После выписки из стационара среди причин кровотечений наиболее часто отмечались носовые, десневые, урологические и другие известные причины кровотечений (76%), второй по частоте причиной были ЖКК (20%). Перипроцедурные (1%) и неуточненные (3%) кровотечения были редки (рис. 3). Во время индексной госпитализации тяжесть кровотечений соответствовала 2 типу (40%) (малые) и 3 типу (22%) (большие) по шкале BARC, 1 случай фатального кровотечения (3%) (5 тип). После выписки из стационара чаще отмечались незначительные кровотечения (1 тип) (76%). Отмечены 2 случая кровотечений, ассоциированных с проведением аорто-коронарного шунтирования (АКШ) (4 тип) и 3 случая смертей от кровоте-

чений (5 тип). Всего кровотечения соответствующие 2-5 типу (малые, большие, ассоциированные с АКШ и фатальные) отмечены у 64 больных (37,6%).

Учитывая абсолютное число кровотечений и значимость кровотечений 2-5 типов по шкале BARC, для расчета риска они были объединены. Оказалось, что развитие кровотечений 2-5 типа по шкале BARC ассоциировано с наличием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и ЖКК в анамнезе, анамнезом заболеваний почек и снижением клиренса креатинина, наличием в анамнезе анемии и уровнем гемоглобина и гематокрита при поступлении, возрастом больных, применением антикоагулянтов в составе тройной или двойной АТТ, проведением ЧКВ при индексной госпитализации и наличием сердечной недостаточности (СН) 2-4 класса по Killip при поступлении (табл. 3).

Независимо ассоциированными с развитием кровотечений по данным регрессионного анализа оказались возраст, снижение гемоглобина и клиренса креатинина, проведение ЧКВ в индексную госпитализацию, применение пероральных антикоагулянтов, сердечная недостаточность 2 и выше класса по Killip и наличие в анамнезе язвенной болезни (табл. 4). Независимо ассоциированные с развитием кровотечений факторы были включены в модель расчета риска ОРАКУЛ. Для удобства вычислений коэффициенты, полученные в регрессионном анализе, приведены к целочисленным (баллам). Для каждой непрерывной переменной были созданы точки отсечения, при которых соотношение между переменной и риском кровотечений становилось плоским и кли-

Таблица 3

Клиническая характеристика больных с ОКС в зависимости от наличия клинически значимых кровотечений

Показатель	Больные без кровотечений или с кровотечениями 1 ст по BARC (n=1443)	Больные с кровотечениями 2-5 ст по BARC (n=59)	p
Мужчины/Женщины (n, %)	863 (59,7%)/580 (40,1%)	32 (54,2%)/27 (45,8%)	0,648
Возраст при включении, лет	65,6±12,91	70,8±12,70	0,002
ИМТ, кг/м ²	28,3±5,01	28,0±4,49	0,477
ОКСРСТ/ОКСБПСТ, (n, %)	541 (37,4%)/902 (62,6%)	19 (32,0%)/40 (68,0%)	0,233
ИБС в анамнезе, (n, %)	1075 (74,4%)	47 (76,7%)	0,789
ИМ в анамнезе, (n, %)	441 (31,0%)	25 (42,4%)	0,066
АГ в анамнезе, (n, %)	1270 (88,0%)	50 (84,7%)	0,239
МА в анамнезе, (n, %)	267 (18,5%)	16 (37,1%)	0,102
Инсульт в анамнезе, (n, %)	160 (10,2%)	4 (6,9%)	0,145
ХСН до настоящей госпитализации, (n, %)	737 (51,1%)	32 (54,2%)	0,666
СН 2-4 кл по Killip при поступлении, n (%)	280 (19,1%)	17 (28,1%)	0,050
Атеросклероз периферических артерий, (n, %)	388 (27,0%)	13 (22,0%)	0,671
ХОБЛ, (n, %)	63 (4,4%)	3 (5,1%)	0,781
Бронхиальная астма, (n, %)	32 (2,2%)	4 (6,8%)	0,052
Апноэ сна, (n, %)	29 (2,0%)	1 (1,7%)	0,844
ЯБ желудка и 12п.к., (n, %)	202 (14,1%)	14 (23,7%)	0,038
ЖКК в анамнезе, (n, %)	21 (1,5%)	5 (8,9%)	0,003
Заболевания печени, (n, %)	91 (6,3%)	4 (6,8%)	0,792
Заболевания щитовидной железы, (n, %)	168 (11,7%)	10 (16,9%)	0,482
Анемия в анамнезе, (n, %)	119 (8,6%)	12 (20,7%)	0,010
Заболевания почек в анамнезе, (n, %)	556 (38,7%)	28 (44,1%)	0,759
Онкологические заболевания в анамнезе, (n, %)	124 (8,6%)	7 (12,1%)	0,673
Употребление алкоголя, (n, %)	651 (45,6%)	21 (35,6%)	0,434
Курение, (n, %)	390 (27,0%)	15 (25,4%)	0,758
Отягощенный анамнез ССЗ, (n, %)	528 (38,9%)	25 (43,1%)	0,713
Антитромботическая терапия при выписке из стационара			
Нет терапии, (n, %)	6 (0,5%)	2 (3,7%)	0,052
АСК или клопидогрел (монотерапия), (n, %)	87 (6,6%)	2 (3,7%)	0,056
АСК+тикагрелор, (n, %)	563 (43,0%)	21 (38,9%)	0,156
АСК+клопидогрел, (n, %)	543 (41,5%)	20 (37,0%)	0,169
Тройная АТТ, (n, %)	58 (4,4%)	5 (9,3%)	0,008
Антиагрегант+антикоагулянт, (n, %)	45 (3,4%)	4 (7,4%)	0,003
Антикоагулянт, (n, %)	5 (0,4%)	0	0,237
ЧКВ при индексной госпитализации, (n, %)	748 (56,3%)	42 (75,0%)	0,006
Лабораторные параметры при поступлении в стационар			
Нв, *10 ⁹ /л	135,9±19,15	125,6±6,82	0,001
Гематокрит, %	40,6±6,36	38,2±0,68	0,011
Лейкоциты, *10 ¹² /л	11,0±22,30	9,9±3,85	0,626
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	236,5±75,79	227,5±82,65	0,522
Глюкоза, ммоль/л	8,32±4,74	8,42±3,11	0,532
Общий холестерин, ммоль/л	5,63±2,641	5,49±1,671	0,791
ЛНП, ммоль/л	3,24±1,122	3,21±1,466	0,184
ЛВП, ммоль/л	1,11±0,394	1,18±0,431	0,669
Триглицериды, ммоль/л	1,74±1,231	1,51±1,009	0,249
Мочевая кислота, ммоль/л	396,7±279,98	489,77±214,547	0,083
Креатинин, мкмоль/л	98,87±36,435	100,11±25,443	0,578
КК по Кокрофту-Голту, мл/мин	78,8±32,76	66,4±25,17	0,01
СКФ MDRD, мл/мин/ 1,73 м ²	42,07±13,361	44,87±11,274	0,297

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОКСРСТ — ОКС с подъемом сегмента ST, ОКСБПСТ — ОКС без подъема сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, МА, мерцательная аритмия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБ — язвенная болезнь, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, Нв — гемоглобин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, КК — клиренс креатинина, СКФ MDRD — скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD, 12п.к. — двенадцатиперстная кишка.

Таблица 4

Независимые предикторы кровотечений 2-5 типа по BARC

Факторы	Кровотечения 2-5 типа по BARC			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p
Возраст, кватили	2,58 [1,59-4,18]	0,001	2,66 [1,19-2,31]	0,003
СН 2-4 кл по Killip при поступлении	2,16 [1,51-3,11]	0,017	2,01 [1,17-2,96]	0,033
ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки	1,91 [1,03-3,55]	0,04	5,00 [1,154-1,71]	0,031
ЖКК в анамнезе	6,23 [2,26-17,19]	0,001	0,95 [0,68-1,32]	0,799
Анемия в анамнезе	2,55 [1,32-4,93]	0,005	1,13 [0,63-1,68]	0,754
Прием антикоагулянтов в составе тройной и двойной АТТ	2,24 [1,07-4,72]	0,032	1,74 [1,01-2,47]	0,047
ЧКВ при индексной госпитализации	2,31 [1,25-4,28]	0,007	3,03 [1,44-6,37]	0,003
Нв, по кватилиям	2,29 [1,59-3,33]	0,0001	1,97 [1,06-2,87]	0,045
Гематокрит, по кватилиям	1,94 [1,08-2,76]	0,03	0,99 [0,67-1,38]	0,899
КК по Кокрофту-Голту, мл/мин, по кватилиям	1,60 [1,13-2,28]	0,008	2,12 [1,43-2,86]	0,02

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ЯБ — язвенная болезнь, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, АТТ — антитромботическая терапия, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, Нв — гемоглобин, КК — клиренс креатинина.

Таблица 5

Шкала ОРАКУЛ

Параметры	
Возраст до 55 лет	0 баллов
56-65 лет	8 баллов
66-75 лет	16 баллов
Старше 75 лет	24 балла
Гемоглобин при поступлении — выше 125 г/л	0 баллов
100-125 г/л	48 баллов
Ниже 100 г/л	96 баллов
Класс СН по Killip при поступлении	
1кл	0 балла
2-4 кл	17 баллов
Клиренс креатинина	
Выше 90 мл/мин	0 баллов
60-89 мл/мин	6 баллов
Ниже 60 мл/мин	12 баллов
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной в анамнезе	20 баллов
Применение антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами после ОКС (двойная или тройная терапия)	36 баллов
ЧКВ во время индексной госпитализации	38 баллов

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

нически значимым (табл. 5). Сумма баллов полученной шкалы для каждого больного была сопоставлена с риском кровотечений (рис. 4). При внутренней валидации модели были получены следующие классификационные интервалы: при сумме до 67 баллов риск кровотечений низкий (менее 1,5%), 68-107 баллов — умеренный (2,8%), 108-133 баллов — высокий (5,1%), свыше 134 — очень высокий — 11,7% (табл. 6). При этом в нижнем классификационном интервале риск кровотечений оказался ниже ожидаемого, а в интервалах 68 баллов и более — выше ожидаемого.

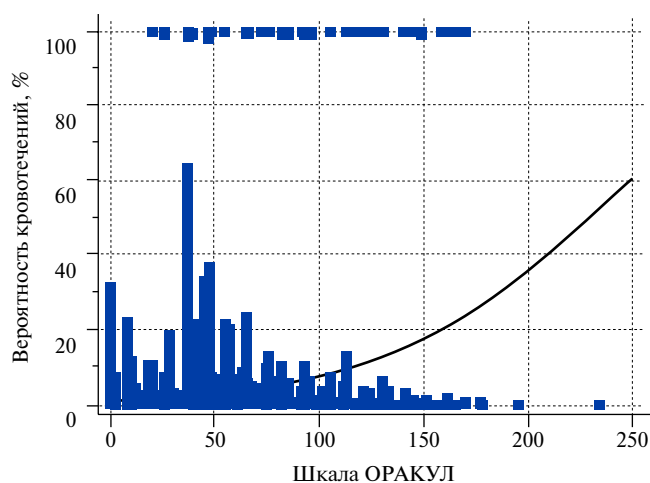


Рис. 4. Распределение целочисленного показателя риска по шкале ОРАКУЛ и вероятность клинически значимого кровотечения (2-5 тип по BARC) в течение года после ОКС.

Таблица 6

Внутренняя валидация шкалы ОРАКУЛ

Интервал	% неблагоприятных исходов	Отношение вероятности к ожидаемому	95% ДИ
0-67	1,5%	0,555	0,388-0,792
68-107	2,8%	1,269	0,783-2,054
108-133	5,1%	1,987	1,021-3,868
134-250	11,7%	6,831	3,562-13,099

Классификация риска на основе предложенной шкалы оказалась адекватной — $p=0,576$ в тесте Хосмера-Лемешева, а прогностическая ценность хорошей — площадь под ROC-кривой 0,762 (рис. 5). Чувствительность приведенной модели составила 62%, специфичность — 78%.

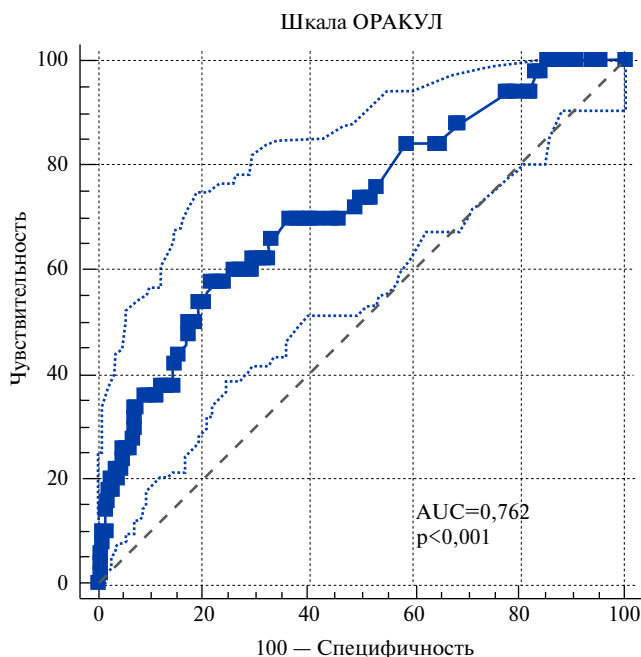


Рис. 5. ROC — кривая для шкалы ОРАКУЛ.

Обсуждение

Геморрагические события у больных с ОКС могут быть одним из важнейших прогностически неблагоприятных факторов. Впервые влияние кровотечений на прогноз больных с ОКС было показано при мета-анализе данных 3 исследований — GUSTO II, PURSUIT и PARAGON B, в общей сложности включавшем более 24 тыс. больных. Мета-анализ показал, что больные, получившие в период госпитализации в связи с ОКС переливание крови, имеют существенно более высокий уровень смертности и повторных инфарктов миокарда (ИМ) в течение первых 30 дней после ОКС [19]. В исследовании OASIS-5 фондапаринукс в сопоставлении с эноксапаринумом, не отличаясь по эффективности в период лечения, оказался существенно более безопасным. При последующем наблюдении (после окончания лечения), однако, ишемические события также встречались достоверно реже в группе фондапаринукса, что дало основания подсчитать, что каждая шестая смерть, зарегистрированная у больных с ОКС в первые 30 дней от момента дестабилизации, приходилась на пациентов, переносивших в период госпитализации кровотечения [20]. В субанализе исследования PLATO также показано, что увеличение риска неблагоприятного исхода после ранних спонтанных ишемических событий и после эпизодов больших кровотечений сопоставимо. При этом геморрагические события часто предшествуют повторным ишемическим событиям [21]. Подобная корреляция геморрагических и ишемических событий выявлена и в Швейцарской когорте больных с ОКС, включаю-

щей 1901 больного. Шкала оценки риска, включающая всего 3 показателя — возраст, фракцию выброса и уровень креатинина крови, позволяла прогнозировать риск коронарных событий, смерти и инсультов. Одновременно, тяжесть кровотечений, оцениваемая по шкалам TIMI и GUSTO, коррелировала с нарастанием количества баллов созданной системы оценки коронарного риска [22]. У пациентов с ОКС достаточно часто (от 10 до 40% случаев) выявляется анемия, которая может быть и симптомом тяжелых сопутствующих заболеваний. У части больных снижение уровня гемоглобина возникает в период лечения в стационаре и связано с проведением активной антитромботической терапии и развитием кровотечений. Как правило, внутригоспитальные кровотечения и снижение гемоглобина коррелируют с неблагоприятным коронарным прогнозом и повышенным риском тромботических осложнений [23]. Такие данные подчеркивают необходимость прогнозирования и возможной профилактики кровотечений у больных ОКС, а также соблюдения баланса тромботических и геморрагических рисков при проведении терапии.

При использовании классификации кровотечений по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [6] увеличение риска повторных ишемических событий у больных с ОКС характерно для кровотечений 2 типа и выше, 1 тип (незначительные кровотечения) существенно на риск неблагоприятных исходов не влияет [24]. Для кровотечений класса 3b их прогностическое значение было сопоставимо со значением повторных ИМ. Уровень смертности после повторных ИМ был достоверно ниже, чем после кровотечений класса 3c [25].

В нашем исследовании частота значимых кровотечений была ниже, чем в большинстве опубликованных ранее исследований. Проведенный нами мета-анализ показал очень большую гетерогенность данных о частоте кровотечений, что может быть связано с различиями в проводимой АТТ. При этом внутригоспитальные кровотечения при индексной госпитализации демонстрируют большую однородность данных. Большой разброс данных требует дополнительного анализа способов оценки тяжести кровотечений, а также указывает на необходимость совершенствования прогностических моделей.

В регистре BleeMACSc частота больших кровотечений по BARC в 1-й год после проведения ЧКВ составила 3,2 на 100 больных в год (в нашем таких больных было меньше — 2,3%). Этот регистр интересен тем, что пациенты по основным клиническим характеристикам близки к пациентам, включенным в наше исследование. Также и шкала риска кровотечений, разработанная на основе регистра BleeMACS оказалась близка по набору факторов к модели оценки риска, полученной на основании исследова-

ния ОРАКУЛ [26]. Обе модели включают такие факторы, как возраст, уровень креатинина, уровень гемоглобина. В нашей модели расчета риска наличие в анамнезе язвенной болезни оказалось более значимым фактором, чем наличие кровотечений в анамнезе (как в BleeMACS). Анамнез онкологических заболеваний существенного влияния на прогноз не имел. Нужно отметить, что такие факторы, как возраст, уровень гемоглобина (или анемия в анамнезе), снижение функции почек входит в большинство моделей расчета риска кровотечений [27, 28]. Снижение клиренса креатинина ниже 60 мл/мин входит как независимый фактор в шкалу PARIS [29]. Интересно, что и в нашем регистре, использован показатель клиренса креатинина, а не клубочковой фильтрации. Ранее в Американском регистре больных с ОКС, включающем 1699 больных из 3 центров, сравнили прогностическую значимость скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формулам MDRD и CKD-EPI, и клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта по отношению к риску геморрагических и атеротромботических событий. Оказалось, показатель клиренса креатинина имел большую диагностическую ценность при расчете риска коронарных событий и общей смертности по сравнению со СКФ по формуле MDRD и превосходил СКФ по формуле CKD-EPI при оценке риска кровотечений [30].

В шкале PARIS одним из прогностических факторов является прием антикоагулянтов в составе трой-

ной АТТ, в нашей шкале риска любой прием антикоагулянтов оказался предиктором высокого риска кровотечений.

Наличие СН при поступлении в стационар стало еще одним фактором, имевшим независимое влияние на риск кровотечений в нашем исследовании. Наличие СН используется также при расчете риска по шкалам ACTION и CRUSADE [31, 32]. В одном из исследований независимым фактором риска кровотечений оказалась сниженная фракция выброса [33].

Существенное значение в нашем исследовании имела также тактика ведения больных — пациенты, перенесшие ЧКВ, имели в 3 раза более высокий риск кровотечений. Это согласуется, например, с данными исследования ACCOAST, где проведение ЧКВ увеличивало риск кровотечений в 2,2 раза [33].

Таким образом, шкала ОРАКУЛ показала хорошую прогностическую ценность по отношению к риску всех значимых кровотечений в течение года у больных, перенесших ОКС. Шкала проста в применении и предсказывает кровотечения в условиях реальной клинической практики отечественных сосудистых центров. Указанные факторы создают благоприятные условия для внедрения шкалы в практику.

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

Литература/References

- Voss WB, Lee M, Devlin GP, Kerr AJ. Incidence and type of bleeding complications early and late after acute coronary syndrome admission in a New Zealand cohort (ANZACS-QI-7). *N Z Med J*. 2016 Jul 1;129(1437):27-38.
- Castini D, Centola M, Ferrante G, et al. Comparison of CRUSADE and ACUITY-HORIZONS Bleeding Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Heart, lung & circulation* 2018. doi:10.1016/j.hlc.2018.02.012.
- Zocca P, Kok MM, van der Heijden LC, et al. High bleeding risk patients with acute coronary syndromes treated with contemporary drug-eluting stents and Clopidogrel or Ticagrelor: Insights from CHANGE DAPT. *International journal of cardiology*. 2018;268. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.116.
- Sabbag A, Guetta V, Fefer P, et al. Temporal Trends and Outcomes Associated with Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes: A Decade-Long Perspective from the Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys 2000-2010. *Cardiology*. 2015;132(3):163-71. doi:10.1159/000430838.
- Averkova AO, Brazhnik VA, Koroleva OS, et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of ORACUL II observation trial. *Medical news of North Caucasus*. 2017;12(1):5-8. (In Russ.) Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;12(1):5-8.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
- Guerrero C, Garay A, Ariza-Solé A, et al. Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry. *Thromb Res*. 2018 May 22;167:142-8. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.024.
- Amin AP, Wang TY, McCoy L, et al. Impact of Bleeding on Quality of Life in Patients on DAPT: Insights From TRANSLATE-ACS. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 5;67(1):59-65. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.034.
- Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Short- and long-term mortality following bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from four validated bleeding scales in the CHAMPION trials. *EuroIntervention*. 2018 Feb 2;13(15):e1841-e1849. doi:10.4244/EIJ-D-17-00723.
- Manzano-Fernández S, Sánchez-Martínez M, Flores-Blanco PJ, et al. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2016 Apr 1;117(7):1047-54. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.048.
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Cobas-Paz R, et al. Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *EuroIntervention*. 2018 Mar 20;13(16):1914-22. doi:10.4244/EIJ-D-17-00550.
- Song L, Guan C, Yan H, et al. Validation of contemporary risk scores in predicting coronary thrombotic events and major bleeding in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Feb 15;91(S1):573-81. doi:10.1002/ccd.27468.
- Godino C, Chiarito M, Donahue M, et al. Midterm and one-year outcome of amphilimus polymer free drug eluting stent in patients needing short dual antiplatelet therapy. Insight from the ASTUTE registry (Amphilimus Italian multicenter Registry). *Int J Cardiol*. 2017 Mar 15;231:54-60. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.023.
- Sharma PK, Chhatriwalla AK, Cohen DJ, et al. Predicting long-term bleeding after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 1;89(2):199-206. doi:10.1002/ccd.26529.
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
- Hamilos M, Petousis S, Xanthopoulos I, et al. Antiplatelet treatment in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a GREEK AntiPlatelet registry substudy. *Coron Artery Dis*. 2018 Jan;29(1):53-9. doi:10.1097/MCA.0000000000000547.

17. Vranckx P, White HD, Huang Z, et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2135-44. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.056.
18. Biscaglia S, Campo G, Pavasini R, et al. Occurrence, causes, and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in a real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*. 2016 Jul;27(5):484-7. doi:10.3109/09537104.2015.1119815.7.
19. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Jama* 2004, 292(13):1555-62.
20. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2009;30(6):655-61.
21. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017 Apr;186:91-99. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.010.
22. Stahli BE, Wischnewsky MB, Jakob P, et al. Predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score in patients with acute coronary syndromes. *International journal of cardiology* 2018. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.134.
23. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, et al. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 May 30;14:109-118. doi:10.2147/VHRM.S140951.
24. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):804-810. doi:10.1093/eurheartj/ehw525.
25. Caneiro-Queija B, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Differential Prognostic Impact on Mortality of Myocardial Infarction Compared With Bleeding Severity in Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Oct;71(10):829-836. doi:10.1016/j.rec.2018.02.008.
26. Raposeiras-Roubin S, Faxen J, Iniguez-Romo A, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *Int J Cardiol*. 2018 Mar 1;254:10-15. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.103.
27. Alraies MC, Lee SY, Lipinski MJ, et al. Effect of Bleeding Risk on Type of Stent Used in Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2017;120(8):1272-8.
28. Alfredsson J, Neely B, Neely ML, et al. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Heart (British Cardiac Society)* 2017, 103(15):1168-76.
29. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67(19):2224-34.
30. Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, et al. Disparities in the Estimation of Glomerular Filtration Rate According to Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease-4, and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations and Relation With Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(9).
31. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
32. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *The American journal of cardiology*. 2011;107(8):1136-43.
33. Widimsky P, Motovska Z, Bolognese L, et al. Predictors of bleeding in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel. *Heart (British Cardiac Society)* 2015;101(15):1219-24.

Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания

Тукиш О. В., Гарганеева А. А.

Цель. Изучить особенности клинического течения и подходов к диагностике острого инфаркта миокарда (ИМ) среди пациентов пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания.

Материал и методы. Исследование выполнялось с помощью программы ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда" (г. Томск). В исследование включено 410 пациентов 60 лет и старше, перенесших острый ИМ. Исследуемая группа представлена сопоставимым количеством мужчин ($n=212$) и женщин ($n=198$). Медиана возраста пациентов составила 71 [66;77] год (женщины на 5 лет старше мужчин ($p<0,001$)). Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Statistica V10.0.

Результаты. Большинство пациентов исследуемой когорты имели отягощенный коморбидной патологией анамнез. У каждого пятого пациента (17,8%) заболевание протекало с атипичной картиной, которая в 41% случаев была представлена малосимптомной формой. Наличие атипичной манифестации ИМ удлиняло догоспитальный этап оказания медицинской помощи за счет большего времени до первого медицинского контакта ($p=0,005$), а также позднего обращения за медицинской помощью (120 [49;311,5] мин). У 28% больных уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы оставался в норме, а показатель тропонина I превышал предельно допустимые значения лишь в половине случаев. Пятая часть пациентов проходила лечение острого ИМ в непрофильных стационарах, что обусловило низкую частоту применения интервенционных мероприятий у данной категории пациентов (38%), увеличивая в 2 раза шанс летального исхода в течение 5 лет. Уровень госпитальной летальности от острого ИМ у пожилых пациентов в непрофильных стационарах в 3 раза превышал таковой в специализированных отделениях ($p<0,001$).

Заключение. Трудности диагностики острого ИМ у пациентов старших возрастных групп, обусловленные широкой распространенностью коморбидной патологии, атипичной клиникой заболевания, низкой информативностью биохимических маркеров некроза миокарда приводят к увеличению временных

задержек на догоспитальном этапе и частой госпитализации пациентов в непрофильные стационары, лишая их возможности получения своевременной, научно-обоснованной терапии, ухудшая прогноз каждого отдельного пациента, и в целом повышая уровни летальности от острого ИМ среди данной категории больных.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):17–23

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-17-23>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, пожилые, диагностика инфаркта, тропонин, непрофильные стационары.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Тукиш О. В. — м.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-7661-5808, Гарганеева А. А.* — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900.

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

ИМ — инфаркт миокарда, МВ КФ — МВ-изоформа креатинфосфокиназы.

Рукопись получена 09.06.2018

Рецензия получена 27.08.2018

Принята к публикации 20.09.2018



Difficulties of diagnostics of acute myocardial infarction in elderly and senile patients and their influence on management in the acute period of disease

Tukish O. V., Garganeeva A. A.

Aim. To study the features of disease progress and approaches to the diagnostics of acute myocardial infarction (MI) among elderly and senile patients and their influence on the management in the acute period of disease.

Materials and methods. The study was performed using the WHO program "Register of acute myocardial infarction" (Tomsk). The study included 410 patients (60 years and older), who had acute MI. The study group is represented by a comparable number of men ($n=212$) and women ($n=198$). The mean age of patients was 71 (66; 77) years (women are 5 years older than men ($p<0,001$)). Statistical processing was performed using the program Statistica V10.0.

Results. Most of the patients had history comorbid pathology. In one in five patients (17,8%), the disease had an atypical manifestations, which in 41% of cases was represented by the asymptomatic form. Atypical manifestation of MI lengthened the prehospital phase of medical care due to a longer time before the first medical contact ($p=0,005$), as well as a late help-seeking (120 [49; 311,5] minutes). In 28% of patients, the level of creatine kinase-MB remained normal, and the indicator of troponin I exceeded the maximum values only in half of the cases. One fifth of the patients underwent acute MI treatment in non-core hospitals, which resulted in a low frequency of intervention (38%) and increasing by 2 times the chance of death within 5 years. The level of hospital mortality from acute MI in elderly patients in non-core hospitals was 3 times higher than in specialized departments ($p<0,001$).

Conclusion. Difficulties in diagnostics of MI in patients of older age groups is caused by the prevalence of comorbid pathology, an atypical manifestations of the

disease and low information content of biochemical markers of myocardial necrosis. It leads to an increase in time delays at the prehospital phase and frequent hospitalization of patients in non-core hospitals, making it impossible for them to receive timely, preferred therapy.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):17–23

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-17-23>

Key words: myocardial infarction, elders, diagnostics of myocardial infarction, troponin, non-core hospitals.

Conflict of interest: nothing to declare.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Tukish O. V. ORCID: 0000-0002-7661-5808, Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

Received: 09.06.2018 **Revision Received:** 27.08.2018 **Accepted:** 20.09.2018

Диагностические мероприятия у пациентов пожилого и старческого возраста сопряжены с определенными трудностями, обусловленными рядом возрастных особенностей возникновения и клинического течения заболевания вследствие сложного комплекса физиологических и патологических изменений, формирующихся в процессе старения организма. Изменения в структуре и функции сердечно-сосудистой системы, происходящие при этом, сочетание и наложение друг на друга различных патофизиологических механизмов развития заболевания, снижение реактивности организма обуславливают стертость и неясность многих симптомов и часто затрудняют диагностику острого инфаркта миокарда (ИМ).

Кроме того, у пациентов старших возрастных групп основное заболевание практически всегда отягощено коморбидной патологией. По данным литературы, лишь 3-6% людей пожилого и старческого возраста являются физиологически стареющими, то есть практически здоровыми [1]. К возрасту 60 лет у человека накапливается, в среднем, 2-3 самостоятельных заболевания, а после 75 лет их количество увеличивается до 4-6 [2]. Высокая частота заболеваемости артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких, ожирением, онкологической патологией может увеличивать количество атипичных форм ИМ, вероятность развития осложнений острого периода заболевания и повышать риск летального исхода [3, 4].

Как известно, для пожилых пациентов характерна высокая частота стертых и атипичных форм острого ИМ. Так, по данным регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) больные, имеющие стертую клиническую картину заболевания, были на 7 лет старше пациентов с типичным предынфарктным состоянием. Наряду с этим, регистр NIMI (National Registry of Myocardial Infarction) показал, что лишь у 40% пациентов старше 85 лет острый ИМ манифестировал в виде типичного ангинозного приступа, в то время как в возрасте до 65 лет этот показатель составлял 77%. В структуре атипичных форм острого ИМ наиболее часто встречаются коллаптоидный (30,8%) и астматический (22,4%) варианты [5, 6].

Кроме того, существенное влияние на качество диагностики ИМ у лиц старших возрастных групп оказывает частое наличие психоневрологических нарушений, которые негативно влияют на восприятие больными симптомов обострения ишемической болезни сердца, зачастую приводят к недооценке их тяжести и неадекватности трактовки своего состояния.

Частое наличие коморбидной патологии, которая наряду с атипичностью болевого синдрома маскирует ИМ под обострение другого хронического заболевания, является не только причиной поздней обраще-

мости пожилых пациентов за медицинской помощью, но и ввиду трудностей в диагностике на догоспитальном этапе может служить причиной более частой госпитализации данной категории пациентов в непрофильные стационары [7-9].

Таким образом, диагностика ИМ у пациентов старших возрастных групп является сложной задачей. Учитывая, что эпидемиологическая ситуация в отношении ИМ определяется частотой его развития в первую очередь среди лиц 60 лет и старше, существует необходимость более тщательного изучения данного вопроса с целью коррекции стратегии оказания медицинской помощи больным старших возрастных групп.

Цель: изучить особенности клинического течения и подходов к диагностике острого ИМ среди пациентов пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания.

Материал и методы

Исследование выполнялось на основе программы ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда”, функционирующей на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Благодаря использованию унифицированных критериев постановки диагноза и стандартизованному изучению более чем 200 параметров, включающих данные анамнеза, догоспитального этапа медицинской помощи, лабораторно-инструментальных показателей, медикаментозных и инвазивных вмешательств, осложнений раннего постинфарктного периода обеспечивается максимальная объективность получаемых данных.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согласия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

В исследование включено 410 пациентов 60 лет и старше, выживших после перенесенного острого ИМ. Исследуемая группа представлена сопоставимым количеством мужчин ($n=212$) и женщин ($n=198$). Медиана возраста пациентов составила 71 [66;77] год (для мужчин — 69 [63;74] лет, для женщин — 74 [69;80] года, $p<0,001$).

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Statistica V10.0 (“StatSoft Inc.”). Проверка распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение количественных данных не соответствовало нормальному, их описывали при помощи медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25;Q75]). Количественные данные в двух независимых выборках сравнивались

с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные значения выражались в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Определение статистической значимости различий качественных признаков проводилось с применением непараметрического критерия χ^2 Пирсона для парных значений, с использованием, при необходимости, поправки на непрерывность Йетса. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

Результаты

В результате исследования установлено, что подавляющее большинство пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших острый ИМ, имели отягощенный факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и коморбидной патологией анамнез. У 90% (n=369) больных имело место сочетание трех и более модифицируемых факторов риска. Каждый третий больной (33% случаев) в прошлом перенес как минимум один ИМ. У 13% больных (n=53) анамnestически диагностировался инсульт. Хроническая сердечная недостаточность была зарегистрирована у 278 пациентов (69%). Хроническую болезнь почек анамnestически имели 11% пациентов. Во время госпитализации по поводу индексного ИМ снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² (CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)) выявлено у 16% (n=67) больных; более чем у половины пациентов (56%) имело место незначительное ее снижение (60–89 мл/мин/1,73 м²), которое, при наличии маркеров почечного повреждения (альбуминурия, изменения осадка, электролитные нарушения и т.д.), может быть признаком хронической болезни почек, осложняя течение и ухудшая прогноз пациентов (табл. 1).

Анализ клинической картины острого ИМ показал, что почти у каждого пятого пациента исследуемой когорты (17,8%) заболевание протекало с атипичной клинической картиной. При этом медиана возраста пациентов с атипичными проявлениями заболевания превышала таковую в группе больных с классическим ангинозным приступом (74 [66,5;79] против 71 [64,5;77], $p=0,029$). В анамнезе они несколько чаще имели гипертоническую болезнь, хроническую сердечную недостаточность, однако различия статистической значимости не достигали. Наряду с этим, изолированная систолическая артериальная гипертензия встречалась чаще в группе пациентов с атипичной манифестацией острого ИМ ($p=0,047$; табл. 2).

В структуре атипичной клинической картины заболевания у лиц пожилого и старческого возраста

Таблица 1

Анамнестический фон пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших острый ИМ

Показатель	Результат
Курение, n (%)	118 (28,8)
Гипертоническая болезнь, n (%)	357 (87)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	111 (27,1)
Ожирение, n (%)	117 (28,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	134 (32,7)
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	245 (59,8)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	278 (67,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	53 (12,9)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	60 (14,6)
Хроническая болезнь почек в анамнезе, n (%)	45 (11)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , Me [Q25;Q75]	80 [62;89]

Примечание: Me [Q25;Q75] — медиана и интерквартильный размах.

Таблица 2

Анамнестический фон в группах пациентов пожилого и старческого возраста с различными клиническими проявлениями острого ИМ

	Типичная клиническая картина (n=337)	Атипичная клиническая картина (n=73)	p
Мужчины/Женщины	171 (50,7)/166 (49,3)	41 (56,2)/32 (43,8)	0,401
Возраст пациентов, Me [Q25;Q75], годы	71 [64,5;77]	74 [66,5;79]	0,029
Курение, n (%)	96 (28,5)	22 (30,1)	0,778
Гипертоническая болезнь, n (%)	289 (85,8)	68 (93,2)	0,088
Изолированная систолическая артериальная гипертензия, n (%)	160 (47,5)	44 (60,3)	0,047
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	94 (27,9)	17 (23,3)	0,422
Ожирение, n (%)	96 (30,4)	21 (31,8)	0,818
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	112 (33,2)	22 (30,1)	0,609
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	196 (58,2)	49 (67,1)	0,157
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	222 (65,9)	56 (76,7)	0,076
Инсульт в анамнезе, n (%)	43 (12,8)	10 (13,7)	0,828
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	46 (13,6)	14 (19,2)	0,226

Примечание: Me [Q25;Q75] — медиана и интерквартильный размах, p — достигнутый уровень значимости.

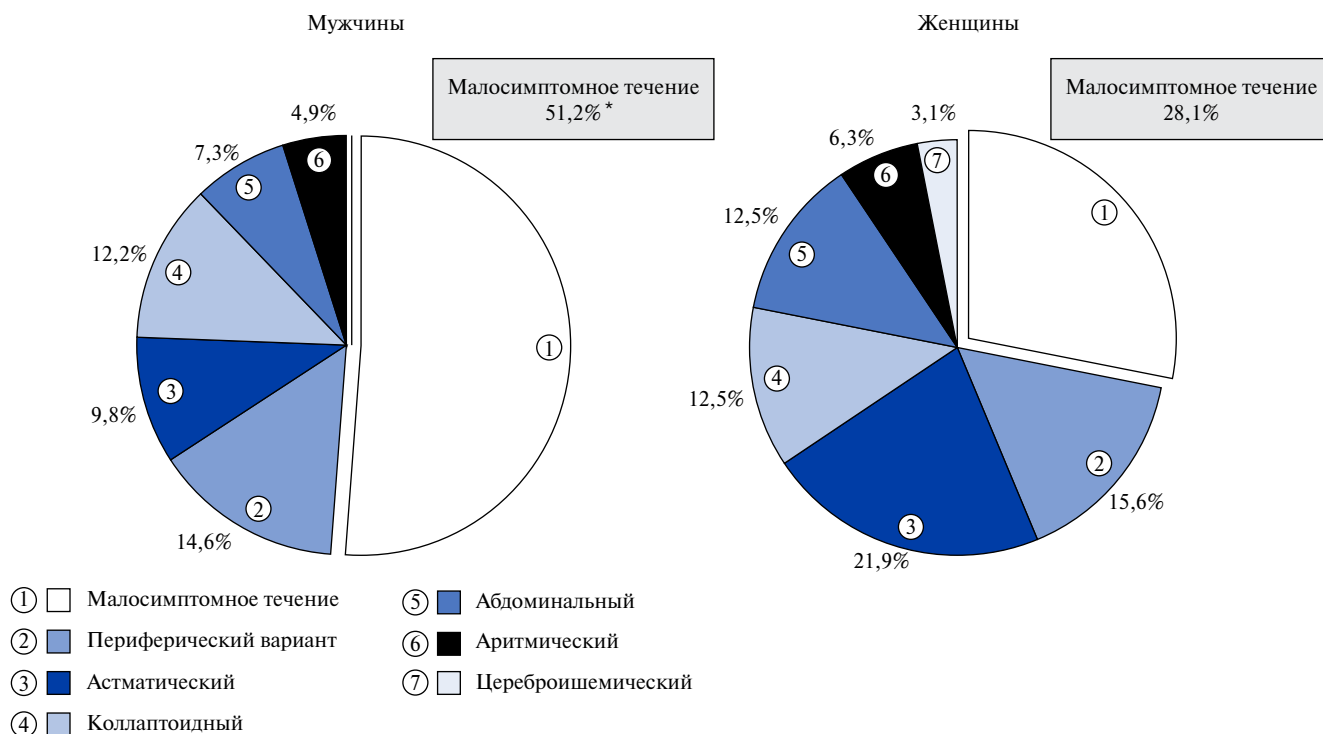


Рис. 1. Гендерные особенности течения острого периода ИМ у лиц пожилого и старческого возраста.

Примечание: * — $p=0,037$.

Таблица 3

Временные интервалы догоспитального этапа оказания медицинской помощи пациентам с ИМ

Временной интервал	60 лет и старше	Моложе 60 лет	p
Время от начала симптомов до госпитализации, Ме [Q25;Q75], мин	240 [150;450]	190 [118,2;643,7]	0,039
Время от начала симптомов до обращения за медицинской помощью, Ме [Q25;Q75], мин	120 [49;311,5]	70 [65,3;486,3]	0,028
Время от обращения за медицинской помощью до первого врачебного осмотра, Ме [Q25;Q75], мин	23 [17;30]	21 [18,7;28]	0,536
Время от первого врачебного осмотра до госпитализации в стационар, Ме [Q25;Q75], мин	66 [46,5;90]	60 [38,3;85,6]	0,092

Примечание: Ме [Q25;Q75] — медиана и интерквартильный размах, p — достигнутый уровень значимости.

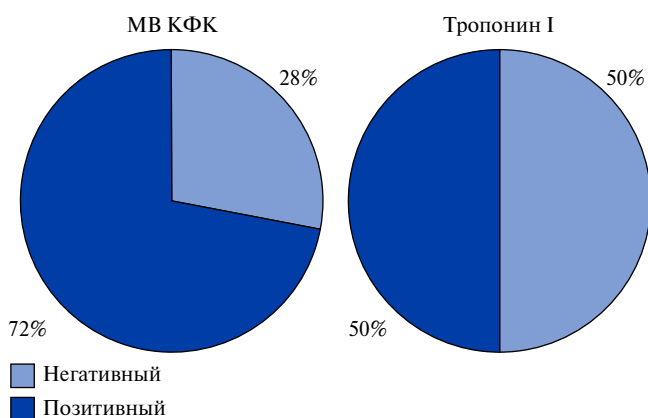
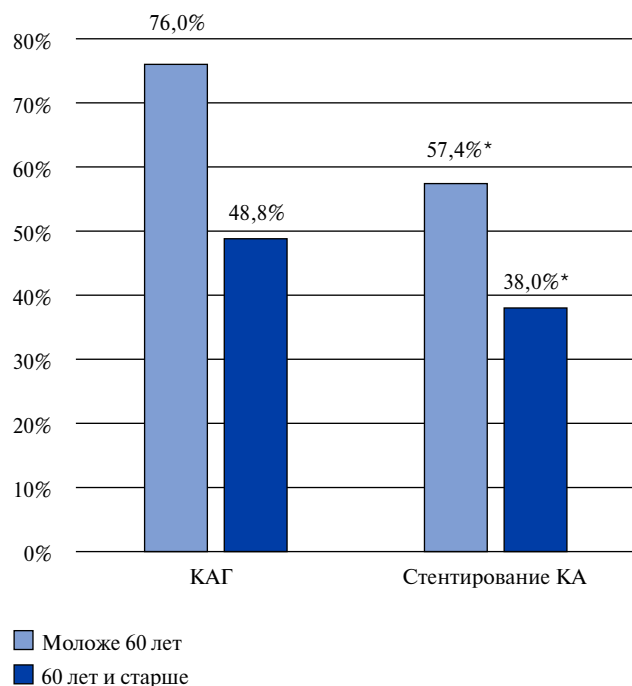


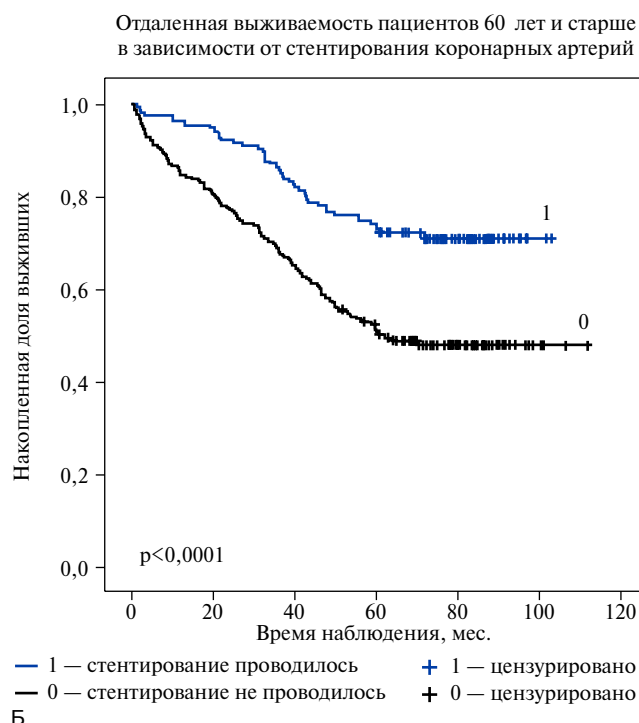
Рис. 2. Показатели маркеров миокардиального некроза при остром ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста.

в 41% случаев имела место малосимптомная форма, которая была более характерна для мужчин, составив в данной группе 50% случаев атипичного течения острого периода заболевания (рис. 1).

Установлено, что наличие атипичной клинической картины в исследуемой когорте пациентов удлиняло догоспитальный этап оказания медицинской помощи за счет большего времени от момента обращения за медицинской помощью до момента первого врачебного осмотра (26,5 [20;40] мин по сравнению с 18 [16;29] мин у пациентов с типичными клиническими проявлениями; $p=0,005$). В целом, общее время от начала приступа до момента госпитализации у пациентов пожилого и старческого возраста составило 240 [150;450] мин. Сравнительный анализ временных интервалов оказания медицинской помощи пациентам исследуемой когорты с группой пациентов моложе 60 лет выявил, что данный временной интервал значимо превышал аналогичный показатель в группе более молодых больных (190 [118,2;643,7] мин, $p=0,039$). Столь длительная задержка госпитализации у пациентов пожилого и старческого возраста была обусловлена в значительной степени длительным временным интервалом от начала



А



Б

Рис. 3 (А, Б). Частота применения диагностической коронароангиографии и стентирования коронарных артерий у пациентов с острым ИМ (А) и отдаленная 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от стентирования коронарных артерий (Б).

Примечание: * — $p < 0,001$, ОШ 2,29, 95% ДИ 1,46-3,59, $p < 0,001$.

приступа до момента обращения за медицинской помощью, который составил 120 [49;311,5] мин (по сравнению с 70 [65,3;486,3] мин у пациентов более молодого возраста, $p = 0,028$; табл. 3), при этом 10% пожилых пациентов обращались за медицинской помощью более чем через 12 ч от появления первых признаков коронарной недостаточности.

Анализ лабораторных методов диагностики острого ИМ у пациентов 60 лет и старше выявил, что у 62% пациентов ($n = 253$) имело место более чем двукратное превышение предельно допустимых значений МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК). У 28% больных ($n = 113$) при развитии острого ИМ уровень МВ КФК не превышал установленной нормы. Уровень тропонина I превышал предельно допустимые значения в половине случаев его определения ($n = 114$) (рис. 2).

Выявлено, что в 81,1% случаев больные пожилого и старческого возраста с острым ИМ госпитализировались в специализированные стационары города с возможностью оказания высокотехнологичной медицинской помощи, в то время как почти пятая часть пациентов данной возрастной группы (18,9%) проходила лечение в непрофильных, в основном в общетерапевтических, стационарах города. Данное обстоятельство отчасти обуславливает низкую частоту применения диагностической коронароангиографии и интервенционного лечения острого ИМ в общей когорте больных пожилого и старче-

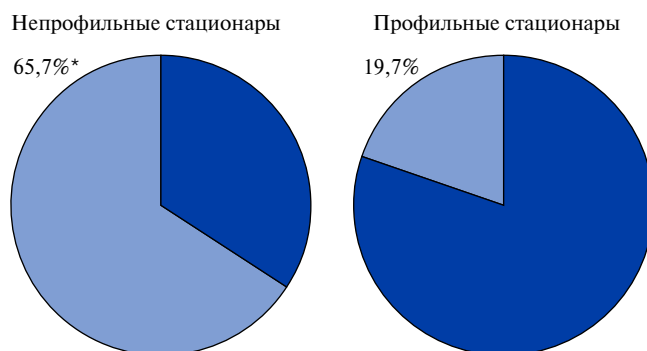


Рис. 4. Госпитальная летальность пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от профиля стационаров, в которых проводилось лечение.

Примечание: * — $p < 0,001$.

ского возраста, которая составляет 48,8% и 38%, соответственно, ухудшая прогноз пациентов данной возрастной категории и более чем в 2 раза увеличивая шанс летального исхода в течение 5 лет постинфарктного периода (ОШ 2,29, 95% ДИ 1,46-3,59, $p < 0,001$; рис. 3).

Кроме того, анализ такого эпидемиологического показателя, как летальность от острого ИМ, выявил, что уровень госпитальной летальности среди больных пожилого и старческого возраста, лечившихся в непрофильных стационарах, был чрезвычайно высок и достигал 65,7%, что в 3 раза превышало аналогичный показатель в специализированных отделениях (19,7%, $p < 0,001$; рис. 4).

Обсуждение

Таким образом, у подавляющего большинства лиц пожилого и старческого возраста развитие острого ИМ происходит на фоне длительно существующего отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза и высокой распространенности коморбидной патологии, наличие которой, с одной стороны, является независимым фактором риска летального исхода и ухудшает прогноз больных, с другой стороны, ведет к трудностям в диагностике острого ИМ, искажая классическую клиническую картину заболевания, и в лечении, зачастую связанном с вынужденной полипрагмазией [10]. При этом, у пятой части пациентов пожилого и старческого возраста острый ИМ протекает с атипичной клинической картиной, частота которой увеличивается с возрастом и в 41% случаев представлена малосимптомной формой. Наличие атипичных проявлений, в свою очередь, не только затрудняет диагностику ИМ, но и способствует потере времени на догоспитальном этапе за счет позднего обращения пациентов за медицинской помощью. Наряду с этим, диагностику затрудняет то обстоятельство, что у трети пациентов пожилого и старческого возраста такой маркер некроза миокарда, как МВ КФК, не имеет диагностической значимости, оставаясь в пределах референсных значений, что подтверждается данными литературы [11, 12].

Вместе с тем, в ходе нашего исследования было выявлено, что у пациентов пожилого и старческого возраста уровень тропонина I превышал предельно допустимые значения лишь в половине случаев. Данный аспект диагностики, несомненно, требует дальнейшего, более углубленного изучения и анализа. Однако интересен тот факт, что на сегодняшний день имеются литературные данные о том, что хроническое повреждение миокарда и как следствие, хроническое повышение концентрации тропонина I, может быть обусловлено коморбидной патологией, наличие которой наиболее характерно для пациентов старших возрастных групп, и служить причиной не только ложноположительных, но и ложноотрицательных результатов анализа [12-15].

Вышеописанные особенности диагностики острого ИМ у лиц старших возрастных групп приводят

к тому, что почти пятая часть пациентов пожилого и старческого возраста госпитализируется в непрофильные стационары города без возможности оказания специализированной, высокотехнологичной медицинской помощи, что ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз пациентов данной категории. Кроме того, данное обстоятельство обуславливает чрезвычайно высокие цифры госпитальной, а вместе с ней и общей летальности среди лиц данной возрастной категории, которые составляют 27,8% и 45,3%, соответственно.

Заключение

Таким образом, трудности диагностики острого ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста, обусловленные широкой распространенностью коморбидной патологии, атипичной клинической картиной заболевания и низкой информативностью биохимических маркеров миокардиального некроза, таких как МВ КФК и сердечные тропонины, приводят к увеличению временных задержек на догоспитальном этапе и частой госпитализации пациентов данной возрастной группы в непрофильные лечебные учреждения, лишая их возможности получения адекватной, своевременной и научно-обоснованной терапии, ухудшая, в частности, прогноз каждого отдельного пациента, и в целом повышая уровни летальности от острого ИМ среди лиц данной возрастной категории. Учитывая вышеизложенное и принимая во внимание современную демографическую ситуацию, характеризующуюся ростом ожидаемой продолжительности жизни и увеличением доли лиц старших возрастных групп в структуре населения, с целью улучшения их прогноза, а также с целью снижения показателей летальности от острого ИМ, целесообразно, с одной стороны, усовершенствование мероприятий вторичной профилактики, с другой стороны, проводить поиск новых диагностических алгоритмов острого ИМ, учитывающих возрастные особенности данной категории больных.

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

Литература/References

- Ar'eva GT, Sovetkina NV, Ovsjannikova NA, et al. Comorbid and multimorbid conditions in geriatrics (review). *Advances in Gerontology*. 2011;4(24):612-9. (In Russ.) Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А., и др. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор). *Успехи геронтологии*. 2011;4(24):612-9.
- Butuhanova IS, Sodnomova LB. Problems of diagnosis and treatment of acute coronary syndrome in elderly and senile age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;3:12-9. (In Russ.) Бутуханова И.С., Содномова Л.Б. Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома в пожилом и старческом возрасте. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3:12-9.
- Helashvili SR, Kuzjuta IL. Comorbid pathology: myocardial infarction and diabetes mellitus. *Molodoy uchenyj*. 2016;23(127):162-5. (In Russ.) Хелашвили С.Р., Кузюта И.Л. Коморбидная патология: инфаркт миокарда и сахарный диабет. *Молодой ученый*. 2016;23(127):162-5.
- Navarro MA, Gosch KL, Spertus KL et al. Chronic kidney disease and health status outcomes following acute myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2015;5:e002772. doi:10.1161/JAHA.115.002772.
- Kochergina AM. Management of elderly and senile patients with acute coronary syndrome. Problems and solutions. *Ateroskleroz*. 2013;3-4(9):65-72. (In Russ.) Кочергина А.М. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения. *Атеросклероз*. 2013;3-4(9):65-72.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. J. Preventive Cardiology*. 2014;21:1216-24. doi:10.1177/2047487313490257.
- Ginzburg ML, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. The analysis of factors influencing the terms of hospital admission in patients with acute coronary syndrome (according

- to the LIS study data — Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):141-8. (In Russ.) Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(2):141-8.
8. Malay LN, Solokhina LV, Bukhonkina YM, et al. Characteristic features, treatment and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction: Khabarovsk Register data. Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):56-62. (In Russ.) Малай Л.Н., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М., и др. Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):56-62.
9. Tukish OV, Okrugin SA, Yunusova EY, et al. Acute myocardial infarction in elderly and senile patients: epidemiology study according to the WHO program "Registry of acute myocardial infarction. *Advances in Gerontology*. 2016;29(1):123-7. (In Russ.) Тукиш О.В., Округин С.А., Юнусова Е.Ю., и др. Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста: эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда". *Успехи геронтологии*. 2016;29(1):123-7.
10. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Clinical recommendations. Comorbid pathology in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;17(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Клинические рекоменда-
- ции. Коморбидная патология в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;17(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
11. Martynov AI, Spasskij AA, Arutjunov GP, et al. Early rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Terapija*. 2015;3(3):13-26. (In Russ.) Мартынов А.И., Спасский А.А., Арутюнов Г.П., и др. Ранняя экспресс-диагностика острого инфаркта миокарда. *Терапия*. 2015;3(3):13-26.
12. Rains GM, Laney CA, Bailey AL, et al. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction in the Elderly: Troponin and Beyond. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:1081-90. doi:10.2147/CIA.S31522.
13. Benevolevskij DS. What should I remember when determining the concentration of cardiac troponins in the blood? *Laboratornaja medicina*. 2011;11:65-9. (In Russ.) Беневолевский Д.С. О чем следует помнить при определении концентрации сердечных тропонинов в крови? *Лабораторная медицина*. 2011;11:65-9. <http://www.ramld.ru/userfiles/file/Laboratory%20medicine%2011/Benevolentski.pdf> (26 June 2018).
14. Vylegzhanina AV, Kogan AE, Katrukha IA, et al. Anti-Cardiac Troponin Autoantibodies Are Specific to the Conformational Epitopes Formed by Cardiac Troponin I and Troponin T in the Ternary Troponin Complex. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):343-50. doi:10.1373/clinchem.2016.261602.
15. Lindahl B, Venge P, Eggers KM, et al. Autoantibodies to cardiac troponin in acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21-22):1793-8. doi:10.1016/j.cca.2010.08.005.

Отдаленные сердечно-сосудистые события в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов с инфарктом миокарда

Хамитова А. Ф.¹, Загидуллин Ш. З.¹, Лакман И. Р.², Гареева Д. Ф.¹, Загидуллин Н. Ш.^{1,2}

Острый коронарный синдром (ОКС) и его осложнения являются одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире. Появление “новых” биомаркеров, таких как ST2, NT-proBNP и Pentraxin-3 (Ptx-3) предоставляют больше возможностей в диагностике заболеваний и в оценке прогноза их развития.

Цель. Изучение стандартных и “новых” биомаркеров при разных вариантах инфаркта миокарда (ИМ) и определение их взаимосвязи с отдаленными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями через 1 год после ИМ.

Материал и методы. У 180 пациентов, перенесших ИМ (61,4±1,7 лет), определяли уровень стандартных и “новых” (ST2, NT-proBNP, Ptx-3) биомаркеров в группах с Q/не-Q, с подъемом и без подъема сегмента ST, и через 1 год (384,3±21,2 дней) определялись конечные точки исследования (ИМ, инсульты, повторные госпитализации и сердечно-сосудистая смертность).

Результаты. Пациенты с Q-ИМ и ИМ с подъемом ST имели более высокий риск развития всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,05$). Ptx-3 >43,9 нг/мл являлся фактором риска смертельного исхода (чувствительность 70,0%, специфичность 52,9%), а более 125,9±0,062 нг/мл (74,1% и 44,1%) — повторного ИМ.

Заключение. Биомаркеры NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 продемонстрировали прогностическую значимость в диагностике отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):24–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-24-31>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, отдаленный прогноз, стимулирующий фактор роста ST2, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), пентраксин-3 (Pentraxin-3).

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Выполнены при поддержке гранта “Умник Хелснет НТИ” следующие работы: дизайн, сбор информации, анализ и интерпретация данных, построение статистических моделей.

Благодарности: зав. отделением кардиологии ГКБ № 21 д.м.н. Тулбаев Э. Л., студенту 5 курса БГМУ Дождеву С. С., аспиранту УГАТУ Ахметвалееву Р. Р.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа, Россия.

Хамитова А. Ф. — аспирант II года очного обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7496-7172, Загидуллин Ш. З. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7249-3364, Лакман И. Р. — к.тех.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Гареева Д. Ф. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Загидуллин Н. Ш.* — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

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

AUC — площадь под кривой, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Ptx-3 — пентраксин-3, ROC — receiver operating characteristic, CLARITY-TIMI — Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction, ACT — аспартата-минотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛЖ — левый желудочек, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 24.08.2018

Рецензия получена 14.10.2018

Принята к публикации 29.11.2018



Analysis of distant cardiovascular events depending on the biomarker profile in patients with myocardial infarction

Khamitova A. F.¹, Zagidullin Sh. Z.¹, Lakman I. R.², Gareeva D. F.¹, Zagidullin N. Sh.^{1,2}

Acute coronary syndrome (ACS) and its complications is one of the main reasons of mortality and invalidation in the world. New biomarkers, such as ST2, NT-proBNP and Pentraxin-3 (Ptx-3) present much more opportunities in the diagnostics of diseases and risk of its development.

Aim. To investigate standards and “new” biomarkers in different variants of MI and cardiovascular events in 1 year after MI.

Material and methods. In 180 patients with MI (61,4±1,7 years) we determined the serum concentration of standard and “new” (ST2, NT-proBNP, Ptx-3) biomarkers in groups with Q/non-Q, STEMI and NSTEMI and the endpoints (MI, strokes, repeated hospitalizations and sudden deaths) in 1 year (384,3±21,2 days) after MI.

Results. Patients with Q-MI and STEMI had higher risk of unfavorable cardiovascular events ($p < 0,05$). Ptx-3 >43,9 ng/ml was shown to be risk factor for sudden death (sensitivity 70,0%, specificity 52,9%), and >125,9±0,06 ng/ml (74,1% and 44,1%) — of recurrent MI.

Conclusion. NT-proBNP, ST2 and Ptx-3 showed prognostic value in the diagnostics of unfavorable cardiovascular endpoints.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):24–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-24-31>

Key words: myocardial infarction, long-term prognosis, stimulating growth factor ST2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Pentraxin-3 (Ptx-3).

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The following works were carried out with the support of the grant of the “Umnik Helsnet NTI”: design, information collection, analysis and interpretation of data, construction of statistical models.

Acknowledgments: Head of cardiology department of Clinical Hospital № 21, MD Tulbaev E. L., fifth-year student of the Belarusian State Medical University Dozhdev S. S., postgraduate student of Ufa State Aviation Technical University Akhmetvaliev R. R.

¹Bashkir state Medical University, Ufa; ²Ufa State Aviation University, Ufa, Russia.

Khamitova A.F. ORCID: 0000-0002-7496-7172, Zagidullin Sh. Z. ORCID: 0000-0002-7249-3364, Lakman I.R. ORCID: 0000-0001-9876-9202, Gareeva D.F. ORCID: 0000-0002-1874-8661, Zagidullin N.Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

Received: 24.08.2018 Revision Received: 14.10.2018 Accepted: 29.11.2018

Одной из основных проблем современной кардиологии и здравоохранения в целом является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и основной причиной госпитализации при ИБС является развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Важнейшей задачей при установлении ОКС является определение долгосрочного прогноза пациента, что необходимо для выбора тактики лечения, сроков пребывания пациента в стационаре, разработки индивидуальных программ реабилитации и вторичной профилактики. Пациенты с ОКС имеют повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный инфаркт миокарда (ИМ), инсульты и внезапная смерть как при госпитализации, так и в последующем периоде. Стратификация рисков при ОКС в настоящее время несовершенна и в связи с этим ведется поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, имеющих высокую прогностическую ценность, для решения вышеуказанных задач у пациентов как в периоды ОКС, так и после его разрешения. Уровень кардиоспецифических биомаркеров коррелирует с тяжестью события, отражает динамику заболевания и эффективность проводимой терапии. Наряду с классическими биомаркерами, такими как креатинфосфокиназа-МВ фракция (КФК-МВ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и проч.-но вошедшими в клиническую практику тропонинами Т и I, появились “новые” сывороточные биомаркеры, такие как ST2, NT-proBNP и Pentraxin-3 (Ptx-3), которые определяют механизмы повреждения ткани миокарда.

ST2, стимулирующий фактор роста, является членом семейства рецепторов интерлейкина-1. Повышение его концентрации в крови указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ и сердечной недостаточностью [2, 3]. Pentraxin-3 (Ptx-3) относится к суперсемейству пентраксинов. Повышение Ptx-3 характерно для пациентов с ИБС, в том числе при ОКС, а его высокие плазменные уровни являются предикторами неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Повышение уровня Ptx-3 в периферической крови ассоциируется с наличием диастолической дисфункции у пациентов как с признаками ХСН, так и с сохранённой фракцией выброса левого желудочка [4]. NT-proBNP является пептидным гормоном, секретирующимся в ответ на растяжение кардиомиоцитов из-за повышенного давления или объема. Определение его уровня является надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска ее развития и определения прогноза. Кроме того, NT-proBNP является важным маркером в оценке проводимой терапии.

Высокий уровень NT-proBNP является прогностическим фактором, указывающим на повышенный риск внезапной смерти, рецидива ИМ или развития ХСН не только у больных с ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией [5]. Мультимаркерный анализ при ОКС является весьма эффективным для прогностической эффективности оценки развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и лучшего контроля состояния пациентов.

Цель исследования: изучить стандартные и “новые” биомаркеры при разных вариантах ИМ и определить их взаимосвязь с отдалёнными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями через 1 год после ИМ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделений реанимации, кардиологии и интенсивной терапии ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфы. Было исследовано 180 пациентов ($61,4 \pm 1,7$ лет), которые госпитализировались с диагнозом “ОКС” и в последующем был верифицирован ИМ. Верификацию диагноза проводили по клиническим, электрокардиографическим (ЭКГ), эхокардиографическим (ЭхоКГ), лабораторным и рентгенохирургическим методам исследования. Терапия ОКС проводилась в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- диагноз ОКС при поступлении устанавливали согласно рекомендациям ВНОК (РКО): наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудной продолжительностью 20 мин и более; подъем сегмента ST на 0,1 мВт в двух смежных отведениях и более или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме; повышение уровня тропонина Т более 0,1 нг/мл;
- информированное согласие.

Критерии не включения:

- более 3 дней с момента развития ОКС,
- врожденные и приобретенные пороки сердца,
- нарушения проводимости сердца — синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней,
- хроническая болезнь почек 2а и более степеней тяжести,
- тромбоэмболия легочной артерии и злокачественные новообразования в анамнезе,
- хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания органов дыхания,
- острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование,

Таблица 1

Характеристика пациентов в группе

Параметр	Значение
n	(n=180)
Возраст, лет	61,4±1,7
Пол, м/ж	136/44
КАГ, n (%)	132 (73,3%)
Тромболизис, n (%)	26 (14,4%)
Пораженные коронарные артерии:	
ПМЖА	51 (38,6%)
ОА	12 (9,1%)
ПКА	48 (36,4%)
ЛКА	1 (0,76%)
Краявая ветвь	2 (1,5%)
Многососудистое	18 (13,6%)
ИМ в анамнезе, n	42 (23,0±0,7)
Курение, n	28 (16,0%)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	31 (17,0%)
Наличие АГ, n (%)	167 (92,0%)
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, (%)	53,35±0,62
ХС, ммоль/л	5,37±0,34
ЛПНП, ммоль/л	3,37±0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,06
ТГ, ммоль/л	1,7±0,01
Тропонин I, нг/мл	1477,0±4,7
АСТ, ммоль/л	97,5±20,9
АЛТ, ммоль/л	58,35±3,92
КФК МВ, ммоль/л	104,3±4,7

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КАГ — коронароангиография, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин.

— беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

При поступлении пациентов в стационар осуществлялся забор крови, которая центрифугировалась, и полученная сыворотка замораживалась. Определение концентрации биомаркеров NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 проводили иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Critical diagnostics (США), Biomedica (Словакия) и Hycult biotech (США), соответственно. Период последующего наблюдения за пациентами составил в среднем 384,3±21,2 дней. Посредством программы “ПроМед”, телефонных контактов и личных встреч определялись первичные конечные точки исследования: повторный ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть и госпитализации в связи с ухудшением течения ИБС.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфы. До включения в исследование

Таблица 2

Параметры биомаркеров в группе

Параметр	Норма	Значение
n		180
NT-proBNP, пг/мл	0-200	1273,17±25,4
ST2, нг/мл	мужчины — 8,5-49,3, женщины — 7,1-33,5	56,9±2,5
Ptx-3, нг/мл	отсутствуют	167,7±6,5
Тропонин I, нг/мл	до 0,1	1477,0±1033

у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Данные представлены в виде средних значений (M), и ошибки средней квадратичной (m). В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался критерий Манна-Уитни как имеющий наибольшую статистическую мощность среди непараметрических тестов при малых объемах выборок. Качественные признаки анализировались с помощью стандартного статистического критерия Хи-квадрат. Для оценки прогностического значения показателей определялись площади под ROC-кривой (AUC), пороговые значения рассчитывались с использованием ROC-кривых. Статистически значимым считалось значение при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS 21 и MedCalc 8.2.0.3.

При поддержке гранта “Умник Хелснет НТИ” выполнены следующие фрагменты работы: дизайн, сбор информации, построение статистических моделей, анализ и интерпретация данных.

Результаты

В общей выборке пациентов преобладали мужчины (n=136) над женщинами (n=44). Из сопутствующих заболеваний встречались артериальная гипертензия (АГ, n=167; 92%), ИМ (42; 23%), сахарный диабет (СД, 31; 17%). На протяжении всего наблюдения в стационаре проводилась стандартная терапия при ИМ, чрескожное вмешательство (ЧКВ) на инфаркт-зависимой артерии применялось у 132 (73,3%) пациентов, а при наличии противопоказаний — тромболитическая терапия (ТЛТ) — 26 (14,4%). ST2, NT-proBNP, Ptx-3 оценивались через 3 дня после поступления в стационар. В таблице 1 представлена характеристика пациентов в группе.

При проведении статистической обработки получены средние значения исследуемых нами биомаркеров, данные результаты и нормальные показатели представлены в таблице 2. В настоящее время нормативные показатели для Ptx-3 не разработаны. Все значения при ИМ в общей группе были повышены в несколько раз, в особенности тропонина I.

За период последующего наблюдения (384,3±21,2 дней) летальный исход был зарегистрирован у 22

Таблица 3

Характеристика пациентов в группах
в зависимости от Q/не-Q ИМ

Параметр	Не-Q-ИМ	Q-ИМ	p
n	31	149	
Возраст, лет	61,25±3,94	61,44±1,92	0,9094
Пол, м/ж	19/12	117/32	0,0432*
ИМ в анамнезе, (%)	7 (22,6)	35 (23,5)	0,9113
ФВ, %	56,0±2,9	52,9±1,07	0,043*
ХС, ммоль/л	4,88±0,34	5,47±0,21	0,0275*
ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,35	3,45±0,18	0,0415*
ЛПВП, ммоль/л	1,125±0,17	1,307±0,08	0,0694
Глюкоза, ммоль/л	6,65±0,82	7,44±0,65	0,5560
СД, n (%)	4 (12,9)	27 (18,12)	0,484
Тропонин, нг/мл	656,4±686,9	1629,2±472,5	0,0137*
КФК МВ, ммоль/л	78,2±25,9	109,4±15,3	0,065
АСТ, Ед/л	61,1±23,9	105,47±20,6	0,0008**
АЛТ, Ед/л	47,26±22,7	60,7±15,6	0,0208*
NT-proBNP, пг/мл	49,46±21,5	57,15±9,02	0,013*
ST2, нг/мл	154,2±37,8	170,83±18,57	0,06
Pentraxin-3, нг/мл	819,2±506,0	1349,998±254,8	0,125

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

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 4

Исходы в группах в зависимости от Q/не-Q ИМ

	Все	Q-ИМ	Не-Q ИМ	p
n		33	147	
Умершие, n	22	20 (11,1%)	2 (1%)	$p < 0,001$
ИМ, n	32	29 (16%)	3 (1,6%)	$p < 0,001$
ОНМК, n	5	4 (2%)	1 (0,5%)	$p < 0,001$
Госпитализации, n	52	42 (23%)	10 (5,6%)	$p < 0,001$

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

пациентов, повторный ИМ — у 32, госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС — 52, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 5. В ходе исследования все пациенты были разделены на несколько пар сравнения: в первой паре — по наличию/отсутствию подъема сегмента ST, во 2-й — патологического зубца Q, в 3-й и 4-й — по нормальным/выше нормальных показателям биомаркеров ST2 и NT-proBNP, соответственно.

В зависимости от Q/не-Q инфаркта миокарда. Число пациентов с Q-ИМ составило 149 человек (82,1%), а с не-Q ИМ — 31 человек (17,2%) — таблица 3. Для группы с Q-ИМ было характерно преобладание мужчин, высокий уровень общего холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности

Таблица 5

Характеристика пациентов в группах
в зависимости от наличия подъема сегмента ST

Параметр	ИМбпST	ИМнST	p
n	33	147	
Возраст, лет	63,6±3,55	60,91±1,95	0,0107*
Пол, м/ж	18/15	112/29	0,1150
ИМ в анамнезе, %	8 (24,2)	34 (23,1)	0,024*
ФВ, %	56,72±2,02	52,76±1,15	0,041*
ХС, ммоль/л, среднее	5,045±0,31	5,45 ±0,22	0,7771
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,31	3,41±0,19	0,9420
ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,18	1,29±0,08	0,5381
Глюкоза, ммоль/л	7,3±1,32	7,3±0,62	0,0191
СД, n (%)	8 (24,24)	23 (15,65)	0,067
Тропонин, нг/мл	732,3±823,21	1625,4±456,89	0,0744
АСТ, Ед/л	54,2±17,74	107,3±21,04	0,2110
АЛТ, Ед/л	33,62±8,92	63,9±16,30	0,0592
ST2, нг/мл	45,36±13,70	58,17±9,70	$< 0,0001^{**}$
Ptx-3, нг/мл	154,9±34,13	170,9±18,96	0,0675
NT-proBNP, пг/мл	883,3±379,49	1342,8±266,43	$< 0,0001^{**}$

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

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 6

Исходы в группах с ИМбпST/ИМнST

	n	ИМбпST	ИМнST	P
n	180	149	31	
Умершие, n	22	3 (1,6%)	19 (10,5%)	$p < 0,001$
ИМ, n	32	5 (2,7%)	27 (15%)	$p < 0,001$
ОНМК, n	5	2 (1,1%)	3 (1,6%)	$p = 0,009$
Госпитализации, n	52	8 (4,4%)	44 (24,4%)	$p < 0,001$

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

(ЛПНП) ($p = 0,0275$ и $p = 0,042$, соответственно) и значительно повышенные кардиоспецифические маркеры повреждения ($p < 0,05$). Уровни ST2 и Ptx-3 не различались достоверно между группами, однако NT-proBNP был выше в группе с Q-ИМ ($p = 0,013$).

В таблице 4 представлены конечные сердечно-сосудистые точки через 1 год. Частота конечных точек в группе с Q-ИМ достоверно выше (все $p < 0,001$): число умерших и с повторным ИМ было в 10 раз выше, а частота ОНМК и госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС — в 4 раза.

В зависимости от наличия/отсутствия подъема сегмента ST. Больные с ИМбпST были старше, чем в группе с ИМнST ($p = 0,011$). ИМ в анамнезе чаще определялся при ИМбпST ($p = 0,024$) — таблица 5. Для

Таблица 7

Характеристика пациентов в группах с нормальным/патологическим ST2

Параметр	ST2 в норме	ST2 выше нормы	p
n	84	96	
Возраст, лет	59,9±2,09	63,42±2,88	0,0107*
Пол, м/ж	68/16 (%)	68/28 (%)	0,0031
ИМ в анамнезе, (%)	16 (19,0)	26 (27,0)	0,8913
ХС, ммоль/л	5,32±0,21	5,44±0,35	0,7771
ЛНП, ммоль/л	3,35±0,20	3,41±0,29	0,9420
ЛВП, ммоль/л	1,29±0,08	1,26±0,12	0,5381
Глюкоза, ммоль/л	6,8±0,62	7,96±1	0,0191*
СД, n (%)	12 (14,3)	19 (19,7)	0,362
ФВ, %	54,16±1,28	52,56±1,71	0,0566
Тропонин, нг/мл	1554,56±639,5	1331,64±420,51	0,0744
АСТ, Ед/л	96,6±27	98,8±19,65	0,2110
АЛТ, Ед/л	53,7±19,74	64,9±17,01	0,0592
КФК МВ, ммоль/л	102,6±17,27	106,1±21,67	0,231
NT-proBNP, пг/мл	887,02±294,44	1778,61±399,19	0,0675
ST2, нг/мл	27,1±2,07	99,0±15,83	<0,0001**
Pentraxin-3, нг/мл	145,18±15,04	199,8±32,87	<0,0001**

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

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 8

Исходы в группе с нормальным/патологическим ST2

	Все	ST2 в норме	ST2 выше нормы	p
n	180	84	96	
Умершие, n	22	6 (3,3%)	16 (8,9%)	0,052
ИМ, n	32	15 (8,3%)	17 (9,4%)	0,98
ОНМК, n	5	1 (0,5%)	4 (2,2%)	0,226
Госпитализации, n	52	23 (12,7%)	29 (16,1%)	0,0387

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

группы ИМбпST характерны отсутствие достоверных различий по стандартным маркерам и факторам риска. В группе с ИМпST достоверно были выше значения ST2 и NT-proBNP (в обоих случаях $p < 0,001$).

В таблице 6 представлены неблагоприятные сердечно-сосудистые точки в данных группах через 1 год. Частота изученных конечных точек была достоверно выше в группе с ИМпST: умершие (10,5% против 1,6%, $p < 0,001$), повторный ИМ (15% против 2,7%, $p < 0,001$), госпитализация (24,4% против 4,4%, $p < 0,001$), ОНМК (1,6% против 1,1% $p = 0,009$).

В зависимости от нормального/патологического ST2. Больные с высоким ST2 встречались чаще в более старшем возрасте ($p = 0,01$) и достоверно чаще у женщин ($p = 0,0031$) — таблица 7. Распределение

Таблица 9

Профиль пациентов в группах с нормальным/патологическим NTproBNP

Параметр	NTproBNP в норме	NTproBNP больше нормы	p
n	71	109	
Возраст, лет	55,94±2,16	64,98±2,24	<0,001***
Пол, м/ж	63/8	73/36	0,0009**
ИМ в анамнезе	12 (16,9)	30 (27,5)	0,0996
ФВ, %	57,21±1,41	51,0±1,24	0,034*
ХС, ммоль/л	5,56±0,31	5,25±0,24	0,1175
ЛПНП, ммоль/л	3,52±2,58	3,27±0,22	0,1756
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,13	1,28±0,08	0,6418
Глюкоза, ммоль/л	6,34±0,59	7,93±0,82	0,0146*
СД, n (%)	7 (9,84)	24 (22,01)	0,035*
Тропонин, нг/мл	1066,54±554,68	1719,06±572,42	0,1085
КФК МВ	75,0±15,3	123,1±19,18	0,029*
АСТ, Ед/л	63,39±11,24	119,83±27,61	<0,001***
АЛТ, Ед/л	43,69±8,13	67,98±21,52	0,0851
NT-proBNP, пг/мл	55,26±1,88	2042,39±297,89	0,0164*
ST2, нг/мл	42,07±7,35	64,77±12,64	0,002**
Ptx-3, нг/мл	134,85±14,33	189,53±25,16	<0,001***

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

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 10

Исходы в группах с нормальным/патологическим NTproBNP

	Все	NTproBNP>	NTproBNP в норме	p
n		109	71	
Умершие, n	22	20 (11,1%)	2 (1,1%)	0,002**
ИМ, n	32	22 (12,2%)	10 (5,5%)	0,296
ОНМК, n	5	3 (1,6%)	2 (1,1%)	0,972
Госпитализации, n	52	30 (16,6%)	22 (12,2%)	0,956

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

пациентов в данной группе было примерно одинаковым (96 с патологическим ST и 84 — с нормальным). Достоверных различий в группах по остальным параметрам не было выявлено, кроме различий в уровне глюкозы ($p < 0,001$) и “новых” биомаркеров — ST2 ($p < 0,001$) и Ptx-3 ($p < 0,001$).

Проведён анализ отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых точек через 1 год в зависимости от концентрации ST2 в крови (табл. 8). Отмечена тенденция к повышению всех рассматриваемых точек в группе с патологическим ST2 ($p > 0,005$).

В зависимости от нормального/патологического значения NT-proBNP. В группе с повышенным NT-proBNP пациенты были значительно старше, чем

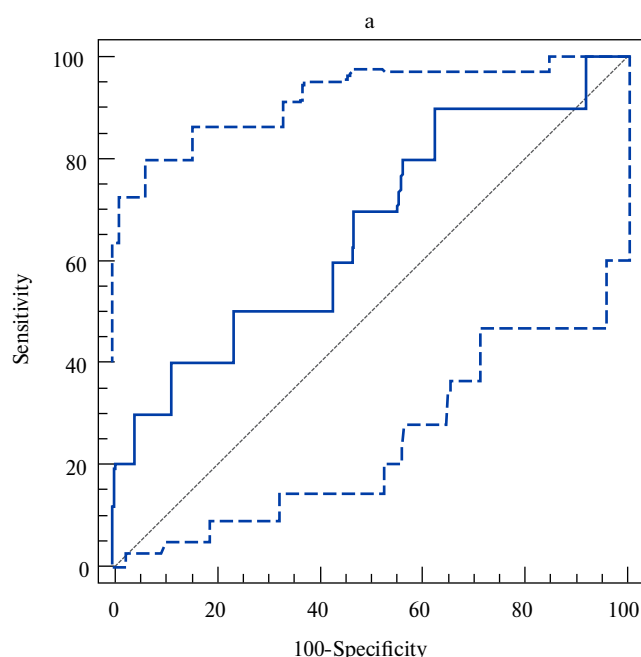


Рис. 1. Определение точки отсечения по Ptx-3 по выживаемости через 1 год после ИМ ($>43,9$ нг/мл, чувствительность 70,0%, специфичность 52,9%, имели AUC 0,66 с 95% ДИ: 0,586-0,729; $p=0,001$).

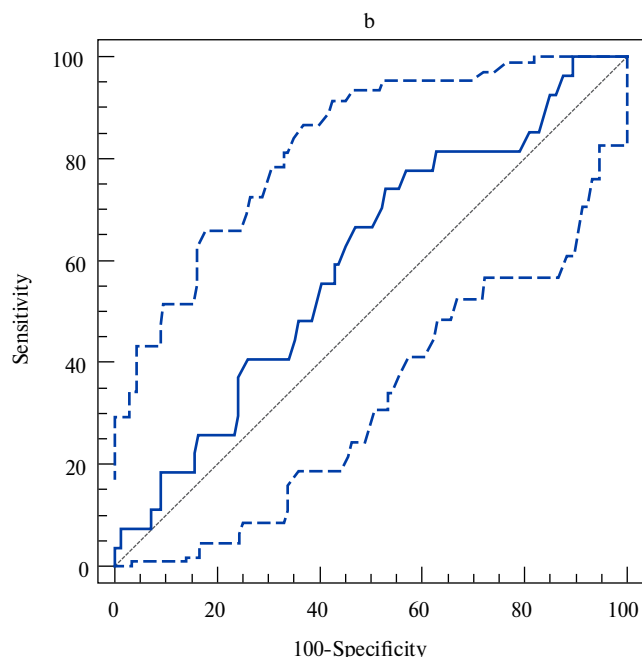


Рис. 2. ROC-анализ для определения точки отсечения по Ptx-3 по риску развития повторного ИМ через 1 год после ИМ ($>125,9 \pm 0,062$ нг/мл, чувствительность 74,1%, специфичность 44,1%; AUC 0,598 с 95% ДИ: 0,522-0,67; $p=0,113$).

в группе с нормальным показателем (55,94 против 64,98 лет, соответственно, $p<0,001$), и чаще повышение встречалось у женщин (табл. 9). Глюкоза была выше в группе с NT-proBNP ($p=0,015$), что соответствует разнице в частоте встречаемости частоте СД между группами ($p=0,035$). Если среди “стандартных” биомаркеров только АСТ был больше в группе высокого NT-proBNP, то все 3 “новых” биомаркера достоверно отличались между собой ($p<0,05$).

В таблице 10 представлены результаты анализа отдалённых конечных точек в зависимости от показателей данного биомаркера. Количество пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP больше ($n=109$), при этом частота встречаемости конечных сердечно-сосудистых точек в этой группе выше, чем в группе, где NT-proBNP был в норме, однако достоверно частота конечных точек различалась только по показателю смертности (11,1% против 1,1%, $p=0,002$).

Поскольку нормативные показатели для Ptx-3 не разработаны, то в ходе нашего исследования был проведён ROC-анализ для Ptx-3 в отношении выживаемости, где определили пороговое значение $>43,9$ нг/мл (чувствительность 70,0%, специфичность 52,9%; AUC 0,66; 95% ДИ 0,586-0,729, $p=0,001$) — рисунок 1.

Аналогичным образом была определена точка отсечения по риску развития повторного ИМ (рис. 2). Она оказалась $>125,9 \pm 0,062$ нг/мл, чувствительность 74,1%, специфичность 44,1%; AUC 0,598 с 95% ДИ: 0,522-0,670; $p=0,113$).

Обсуждение

Для рациональной стратификации риска у пациентов с перенесенным ИМ и получения дополнительной прогностической информации предлагается использовать в анализе два и более биомаркеров из различных патогенетических классов [6]. Большинство мультимаркерных подходов включает добавление новых перспективных биомаркеров к хорошо изученным факторам риска [7, 8].

В проведенном исследовании, наряду со стандартными биомаркерами, у 180 пациентов с ИМ было проанализировано прогностическое значение “новых” биомаркеров NT-proBNP (маркера миокардиального стресса), ST2 (маркера фиброза миокарда и ремоделирования) и Ptx-3 (маркера воспаления) в отношении развития сердечно-сосудистых событий через 1 год.

При сравнении групп с Q и не-Q ИМ факторами риска развития Q-ИМ оказались мужской пол, высокий уровень ХС и ЛПНП. Также такие биомаркеры как тропонин, КФК МВ, АСТ, АЛТ и NTproBNP были достоверно выше при Q-ИМ ($p<0,001$). Q-инфаркт миокарда характеризуется большим объемом и площадью повреждения миокарда, что уменьшает сократительную способность миокарда левого желудочка (ФВ ЛЖ меньше при Q-ИМ, $p=0,041$), увеличивает скорость развития сердечной недостаточности, риска развития фибрилляции желудочков [9] и, как было показано в нашем исследовании, приводит к увеличению частоты повторных ИМ, госпитализаций и смерти через 1 год (все $p<0,001$).

В группе с ИМпST по сравнению с группой ИМбпST более значимы оказались следующие факторы риска: высокий уровень глюкозы и наличие СД, высокая концентрация ST2 и NT-proBNP. Поскольку подъем сегмента ST характерен для более раннего периода развития ИМ, предполагается, что уровни данных маркеров связаны с процессами воспаления и развития эндотелиальной дисфункции, что способствует как развитию внутрикoronарного тромбоза, так и его дестабилизации. Это, в свою очередь, приводит к развитию ИМ, причем чаще всего трансмурального, который характеризуется на ЭКГ появлением зубца Q [9]. Соответственно, нами были получены сходные результаты по исходам с группой с Q-ИМ: достоверное повышение частоты смерти, повторного ИМ и госпитализаций (все $p < 0,01$).

В исследовании Shimp M, et al. (2004) у пациентов с ИМсST и пациенты с более высоким уровнем ST2 в сыворотке крови показали статистически значимый, более высокий риск смерти или развития застойной сердечной недостаточности от ИМ в течение 30 дней (ОШ=1,77, 95% ДИ 1,01-3,12, $p=0,047$) [10]. В нашем исследовании в подгруппе с патологическим ST2 по сравнению с нормальными значениями оказались факторы большего возраста, мужского пола, наличия СД, высокого уровня глюкозы и Ptx-3. Известно, что трансмембранная форма ST2 защищает миокард от перегрузки, в то время как растворимая форма ST2 препятствует этому защитному механизму, связывая интерлейкин-33, и блокирует его кардиопротекторное действие [11]. В работе Bayes-Genis A, et al. (2015), в которую были включены 1015 пациентов с ХСН преимущественно ишемической этиологии и со сниженной ФВ ЛЖ, ST2 продемонстрировал корреляцию с риском неблагоприятных событий у пациентов при различных концентрациях биомаркеров в сыворотке крови. Так, отношение рисков наступления смерти, основанное на концентрациях растворимого ST2, в верхнем терциле NT-proBNP составило 1,22 (95% ДИ: 1,08-1,37; $p=0,001$) и 2,02 — в нижнем NT-proBNP (95% ДИ: 1,61-2,52; $p=0,001$) [12]. В многоцентровом исследовании у амбулаторных пациентов с систолической ХСН, риск неблагоприятных исходов был выше при концентрациях ST2 $\geq 36,3$ нг/мл в сравнении с ST2 $< 22,3$ нг/мл (скорректированное отношение рисков составило 1,9 (95% ДИ: 1,3-2,9; $p=0,002$) [8]. В нашем исследовании высокий уровень ST2 показал слабый уровень корреляции с исследуемыми конечными точками ($p > 0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что ST2 изолированно не может считаться фактором риска, что подтверждалось, в частности, в исследовании CLARITY-TIMI [13].

В группах с высоким NT-proBNP по сравнению с нормальным были также характерны больший

возраст, мужской пол, высокий уровень глюкозы, АСТ и всех изучаемых “новых” биомаркеров. NT-proBNP из всех конечных точек показал прогностическое значение только для смертности ($p=0,002$), а для остальных конечных точек была характерна тенденция к их повышению ($p > 0,05$). Как указано выше, отмечена низкая специфичность ST2 в отношении конечных точек после ИМ. Однако при совместном анализе ST2 с NT-proBNP прогностическая способность повысилась с 0,82 (95% ДИ 0,77-0,87) до 0,86 (95% ДИ 0,81-0,90, $p=0,017$). Комбинация ST2 с NT-proBNP достоверно улучшила точность стратификации риска [13]. Ky B, et al. (2012) также подтвердили значение ST2 как достоверного маркера риска при ХСН и улучшение прогностической оценки клинической шкалы риска в комбинации с NT-proBNP [8].

В настоящее время отсутствуют нормативные значения для Ptx-3 как фактора риска развития ОКС и прогностического фактора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В нашем исследовании Ptx-3 более чем 43,9 нг/мл с чувствительностью 70,0% и специфичностью 52,9% предсказывало риск смерти в течение 1 года после ИМ. Точка отсечения для повторного ИМ оказалась значительно выше ($125,9 \pm 0,062$ нг/мл, чувствительность 74,1%, специфичность 44,1%). В ходе исследования Ehab K, et al. (2016) определялся уровень сывороточного Ptx-3 у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты с ИМ имели значительно более высокие уровни Ptx-3, чем в контрольной группе, и данный биомаркер был рекомендован как ранний маркер ОКС. При этом точка отсечения составила 4,35 нг/мл, что значительно меньше, чем в нашем исследовании, что возможно объясняется определением точек отсечения для событий в отдаленном периоде [14].

Заключение

Таким образом, был изучен биомаркерный профиль пациентов, перенесших ИМ, и отслежены отдаленные неблагоприятные сердечно-сосудистые события через 1 год. Группы пациентов с Q-ИМ и ИМпST имели достоверно более высокую частоту неблагоприятных событий (ИМ, инсультов, смертей и госпитализаций), чем с не-Q и ИМбпST, соответственно. При сравнении групп с высоким и нормальным ST2 конечные точки не различались ($p > 0,05$), а в группе с высоким и нормальным ST2 достоверно различалась частота внезапной смерти ($p=0,002$). Пороговое значение Ptx-3 $> 43,9$ нг/мл было предиктором смертельного исхода с чувствительностью 70,0% и специфичностью 52,9%, а более $125,9 \pm 0,062$ нг/мл (74,1 и 44,1%) — более высокий риск развития ИМ. Биомаркеры NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 продемонстрировали значимость в определении развития при однолетнем анализе после ИМ.

Благодарности. Выражаем благодарность зав. отделением кардиологии ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфа д.м.н. Тулбаеву Э.Л., студенту 5 курса БГМУ Дождеву С.С., аспиранту УГАТУ Ахметвалееву Р.Р.

Финансирование. Выполнены при поддержке гранта “Умник Хелснет НТИ” следующие работы:

дизайн, сбор информации, анализ и интерпретация данных, построение статистических моделей.

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

Литература/References

1. The Demographic Yearbook of Russia. 2017: Statistical compilation/Rosstat. Moscow. 2017 pp.100-12. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2017: Статистический сборник/Росстат. Москва. 2017. сс.100-12.
2. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med.* 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
3. Lupón J, de Antonio M, Galán A. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):234-43. doi:10.1016/j.mayocp.2012.09.016.
4. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):861-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.018.
5. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* 2018;283(6):530-43. doi:10.1111/joim.12756.
6. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
7. Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, et al. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):76B-80B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.045.
8. Ky B, French B, Levy WC, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2012;5(2):183-90. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020.
9. Editorial article. The third universal definition of myocardial infarction. *Russ J Cardiol.* 2013; (2s1): 3-16. (In Russ.) Редакционная статья. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013;(2s1):3-16. doi:10.15829/1560-4071-2013-2s1-3-16.
10. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
11. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
12. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail.* 2015;21(4):355-61. doi:10.1016/j.cardfail.2014.10.014.
13. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(15):1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
14. Ehab KEI, Melegya EA, Badrb A, et al. Pentraxin 3 genotyping in relation to serum levels of pentraxin 3 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology.* 2016;13:6-13. doi:10.1016/j.ctrsc.2015.11.002.

Новый подход в технике имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ишемической болезнью сердца

Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н., Сазонова С. И., Хлынин М. С., Левинтас А. Д., Попов С. В.

Цель. Оптимизировать методику имплантации дефибриллирующего электрода (ДЭ) по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включен 81 пациент (мужчин — 72, средний возраст $64,0 \pm 8,7$ лет) с ИБС, имевших показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам из первой группы до операции выполняли ПСМ, используя 740 МБк радиофармпрепарата ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил. В данной группе ДЭ имплантировали в септальную позицию — при наличии дефектов перфузии в апикальном сегменте, в апикальную позицию — при нарушении перфузии в септальном. Пациентам из второй группы имплантацию ИКД проводили на основании поиска оптимального места имплантации по общепринятым критериям. Определяли порог стимуляции (ПС), амплитуду желудочкового сигнала (АЖС), импеданс и шоковый импеданс в контрольные точки: на 1-й, 7-й, 30-й и 180-й день после операции. Сравнивали параметры ДЭ между двумя группами.

Результаты. Первую группу составили 45 (55,5%) пациентов (мужчин — 41, средний возраст $62,2 \pm 8,8$ лет). У 28 (62,2%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в апикальную позицию, а у 17 (37,8%) — в септальную. Вторую группу составили 36 (44,5%) пациентов (мужчин — 31, средний возраст $66,3 \pm 8,2$ лет ($p=0,03$)). У 20 (55,5%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в септальную позицию, а у 16 (44,5%) — в апикальную. Были выявлены статистически значимые различия по показателям: ПС и АЖС на всех контрольных точках ($p=0,0001$), и импеданс на 1-й ($p=0,003$), 30-й ($p=0,0001$) и 180-й день ($p=0,002$), соответственно.

Заключение. Оценка перфузионных нарушений миокарда правого желудочка позволяет уменьшить вероятность повышения ПС и снижения АЖС, тем самым увеличить срок службы ИКД и минимизировать нарушение детекции жизнеугрожающих желудочковых тахикардий в раннем и отдаленном периоде у пациентов с ИБС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):32–38
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-32-38

Ключевые слова: кардиовертер-дефибриллятор, ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил, дефибриллирующий электрод, перфузионная сцинтиграфия миокарда, порог стимуляции, амплитуда желудочкового сигнала, импеданс.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

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

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

^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил, SRS — общий индекс нарушения перфузии в покое, АЖС — амплитуда желудочкового сигнала, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДЭ — дефибриллирующий электрод, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖС — желудочковый сигнал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ПС — порог стимуляции, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, ФЖ — фибрилляция желудочков, ШИ — шоковый импеданс.

Рукопись получена 12.10.2018
Рецензия получена 05.12.2018
Принята к публикации 12.12.2018



A new approach in cardioverter-defibrillator implantation in patients with coronary artery disease

Atabekov T. A., Batalov R. E., Krivolapov S. N., Sazonova S. I., Khlynyn M. S., Levintas A. D., Popov S. V.

Aim. Defibrillation lead implantation technique optimization using cardiac scintigraphy in patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. In this study 81 patients (male — 72, age $64,0 \pm 8,7$ years with CAD and indications for the cardioverter-defibrillator (ICD) implantation were examined. Patients were divided into two groups. In 1-st group before ICD implantation, patients underwent cardiac ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy for right ventricle wall perfusion disorders assessment. In this group defibrillating lead was implanted to the septal position, if the perfusion disorders were in the apical segments, and to the apical position, if perfusion disorders were in the septal segment. In 2-nd group lead was implanted using conventional approach. Defibrillating lead parameters (threshold, sense, impedance and shock impedance on 1-st, 7-th, 30-th and 180-th follow-up days) were compared.

Results. The 1-st group consisted of 45 (55,5%) patients (male — 41, age $62,2 \pm 8,8$ years). In 28 (62,2%) cases in this group defibrillating lead was implanted to the apical and in 17 (37,8%) — to the septal position. The 2-nd group consisted of 36 (44,5%) patients (male — 31, age $66,3 \pm 8,2$ years; $p=0,03$). In 20 (55,5%) cases in this group defibrillating lead was implanted to the septal and in 16 (44,5%) — to the apical position.

There were significant differences between groups in terms of: threshold and sense at all follow-up days ($p=0,0001$) and impedance on 1-st ($p=0,003$), 30-th ($p=0,0001$) and 180-th day ($p=0,002$), respectively.

Conclusion. Assessment of right ventricular perfusion before ICD implantation can reduce threshold and raise sense, thereby prolong the ICD longevity and improve life-threatening ventricular tachyarrhythmia detection in the early and long-term period in patients with CAD.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):32–38
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-32-38

Key words: cardioverter-defibrillator, ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile, defibrillating lead, cardiac scintigraphy, threshold, sense, impedance.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

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

Received: 12.10.2018 Revision Received: 05.12.2018 Accepted: 12.12.2018

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) является стандартным методом первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. ИКД снижает смертность за счет эффективного купирования жизнеугрожающих аритмий, таких как желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [1]. Одним из требований для обоснованных срабатываний устройств является адекватная детекция внутрисердечного сигнала. Диагностический алгоритм ИКД разделяет зоны детекции ЖТ и ФЖ по частоте регистрации электрического сигнала желудочков в минуту.

Дисфункция или повреждение дефибриллирующего электрода на электрограмме может проявляться высокочастотным шумом, который аппарат интерпретирует как собственную желудочковую активность в зоне детекции желудочковых тахикардий. По данным Powell B, et al., 27% необоснованных срабатываний приходится на долю детекции шумов, артефактов, избыточной или недостаточной чувствительности внутрисердечного сигнала [2]. Чувствительность (сенсинг) электрода является важнейшим параметром, определяющим эффективность работы ИКД. В настоящее время производителями устройств созданы различные автоматические алгоритмы сенсинга, которые позволяют фильтровать посторонние шумы, предотвратить гиперчувствительность (оверсенсинг) Т-волны и диагностировать повреждения дефибриллирующего электрода [3]. Важным критерием для детекции желудочковых тахикардий (ЖТА) является достаточная амплитуда желудочковой электрограммы. Если амплитуда внутрисердечной электрограммы меньше запрограммированной чувствительности, может возникнуть замедленное или полное отсутствие детекции ЖТА. Рекомендации по имплантации ИКД указывают на то, что амплитуда желудочкового сигнала на синусовом ритме должна быть не менее 5,0 мВ [4]. В этом же исследовании авторы предполагают, что для надежной детекции ЖТ или ФЖ базовая амплитуда желудочкового сигнала должна быть более 7,0 мВ [4].

Несмотря на различия в сроке службы устройств разных производителей, немаловажное значение имеет амплитуда стимуляции, которая, прежде всего, зависит от ее порога, в особенности у пациентов с брадикардиями и нарушением атриовентрикулярного проведения [5, 6]. Как показывают исследования, высокие амплитуда и частота стимуляции значительно сокращают срок службы ИКД [7].

Также важным является выбор позиции для имплантации электрода. На сегодняшний день,

местами позиционирования электрода являются апикальная и септальная позиции [8]. Часть исследователей отдают предпочтение апикальной стимуляции [9]. По данным Gerald C, et al., расположение электрода в септальной позиции имеет схожую эффективность [10]. В настоящее время имплантацию ИКД выполняют, ориентируясь на интраоперационные критерии: порог стимуляции (ПС) менее 1,0 В и амплитуда желудочкового сигнала (АЖС) более 5,0 мВ. При данной методике имплантации очень высок риск позиционирования дефибриллирующего электрода (ДЭ) в зону рубца или ишемизированного миокарда, в частности, у пациентов после перенесенного инфаркта, что в отдаленном периоде может отразиться на основных параметрах ДЭ. Соответственно остается открытым вопрос выбора позиции для имплантации ДЭ, которая позволит достичь детекции оптимального желудочкового сигнала и порога стимуляции.

На сегодняшний день предложены методы оценки нежизнеспособного миокарда с помощью эхокардиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [11]. Однако наиболее простым и воспроизводимым методом выявления ишемических нарушений миокарда на сегодняшний день остается перфузионная сцинтиграфия [12].

Мы предположили, что имплантация ДЭ по результатам оценки нарушений перфузии миокарда позволит достичь вышеуказанных целей.

Цель: оптимизировать методику имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с ИБС.

Материал и метод

81 пациент был включен в исследование (женщин — 9, мужчин — 72, средний возраст $64,0 \pm 8,7$ лет) с ИБС, функциональным классом стенокардии напряжения от I до III, сердечной недостаточности от I до III по классификации New-York Heart Association, имевших показания для имплантации ИКД. Пациенты были разделены на 2 группы. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациентам первой группы помимо стандартных методов диагностики до имплантации устройства дополнительно выполняли перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда в условиях физиологического покоя в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества ядерной медицины [12], используя

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-value
Количество пациентов, n	45	36	-
Гендерная структура, м/ж	41/4	31/5	0,7
Возраст, лет	62,2±8,8	66,3±8,2	0,03
Первичная профилактика ВСС, n (%)	28 (62,2%)	15 (41,7%)	0,1
Вторичная профилактика ВСС, n (%)	17 (37,8%)	21 (58,3%)	0,1
АГ I-III степени, n (%)	31 (68,8%)	20 (55,5%)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	5 (11,1%)	8 (22,2%)	0,3
Ожирение (I-III степени по ВОЗ), n (%)	15 (33,3%)	18 (50%)	0,2
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	45 (100%)	36 (100%)	0,8
АКШ/ЧКВ в анамнезе, n (%)	35 (77,7%)	21 (58,3%)	0,1
Фракция выброса левого желудочка (%)	37,7±13,0	47,7±14,5	0,002
ААТ (БАБ + амиодарон), n (%)	45 (100%)	36 (100%)	0,9

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, АГ — артериальная гипертензия, АКШ/ЧКВ — аортокоронарное шунтирование/чрескожные вмешательства, ААТ — антиаритмическая терапия, БАБ — бета-адреноблокатор.

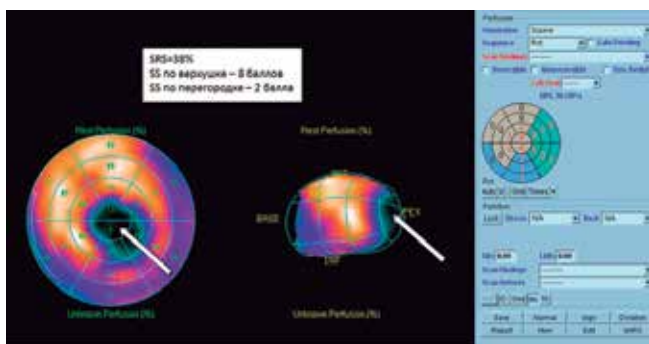


Рис. 1. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, выполненной в условиях физиологического покоя, пациента Д. 58 лет с показаниями для имплантации ИКД.

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

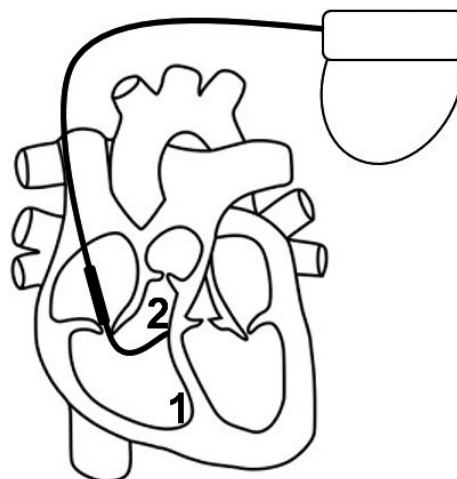


Рис. 2. Схематическое изображение имплантации дефибриллирующего электрода в септальную позицию.

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

740 МБк радиофармпрепарата ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc -МИБИ) (“Технетрил”, ^{99m}Tc , ОАО “Диамед”, Россия). Запись сцинтиграмм проводилась на гамма-камере “Philips-Forte” с высокоразрешающими коллиматорами, в матрицу 64x64 пиксела. Оценку распределения перфузионного радиофармпрепарата в миокарде выполняли с помощью программы QPS (Cedars Sinai Medical Center, США), с построением 17 сегментарной карты полярных координат левого желудочка типа “бычий глаз”. Анализ локальных нарушений перфузии миокарда в каждом сегменте проводили по 5-балльной шкале (от 0 до 4) и определяли общий индекс нарушения перфузии в покое (SRS), рассчитанный как сумма баллов в гипоперфузируемых сегментах, выраженная в процентах от максимально возможной суммы баллов во всех 17 сегментах полярной карты (68 баллов)

миокарда. При обработке сцинтиграмм отдельно оценивали нарушения перфузии миокарда в апикальных и септальных сегментах (по 5-балльной шкале (от 0 до 4)), являющихся общими для левого и правого желудочков, и эти результаты были включены в последующий анализ (рис. 1) [13, 14]. Детальная оценка нарушения перфузии в других областях левого желудочка (ЛЖ) проведена не была. Пациентам из второй группы проводились только стандартные методы диагностики.

Имплантацию ИКД проводили под рентгеноскопическим контролем на ангиографической установке типа “С-дуга” Siemens Arcadis Avantic, Германия. Имплантация ИКД проводилась в режиме пульсирующей рентгенографии 4 кадра в секунду со значением

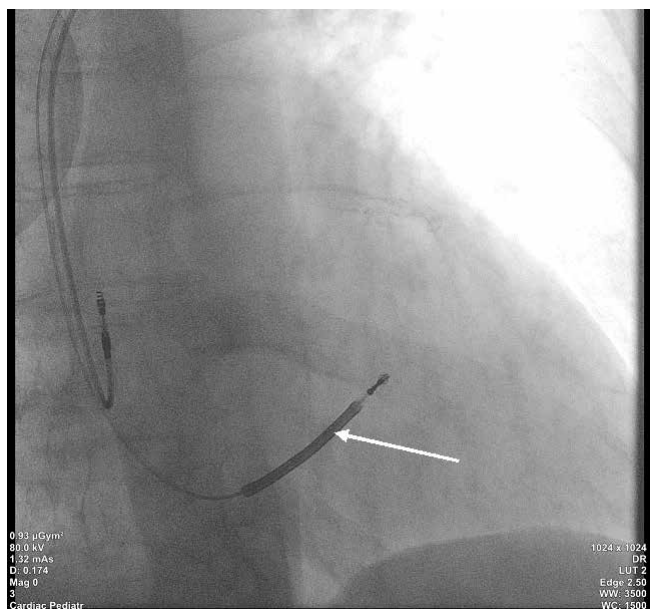


Рис. 3. Рентгенограмма пациента Д. 58 лет.

Примечание: на изображении дефибриллирующий электрод (указан стрелкой) имплантирован в область перегородки правого желудочка.

дозы излучения “Low”, исходя из низких требований к качеству визуализации, с автоматическим подбором значений силы тока (mA) и напряжения (kV).

В первой группе имплантация ИКД проводилась с учетом перфузионных нарушений миокарда правого желудочка. Проведение ДЭ с активной фиксацией в полость правого желудочка и его установку производили следующим образом: в септальную позицию — при наличии дефектов перфузии в апикальных сегментах (рис. 2, 3) [13, 14], в апикальную позицию — при нарушении перфузии в септальном сегменте (рис. 4, 5) [13, 14]. В случаях сочетанного ишемического повреждения перегородочной и апикальной областей электрод устанавливали в область наименьшего повреждения, определенную по 5-балльной сцинтиграфической шкале [13, 14]. По общепринятым критериям проводилась оценка ПС в 1,0 В и амплитуды ЖС более 5,0 мВ с помощью анализатора системы стимуляции Medtronic, США [15].

Во второй группе имплантацию ИКД проводили на основании общепринятых критериев [15].

Оценка параметров электрода, а именно ПС, АЖС, импеданс и шоковый импеданс (ШИ) проводилась в 1-й день после операции, 7-й, 30-й и 180-й день после операции. Параметры ДЭ сравнивали между двумя группами.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0, StatSoft, USA. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Вычисляли среднее арифметическое значение

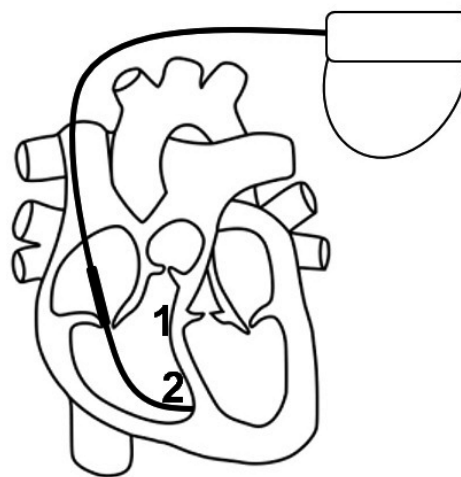


Рис. 4. Схематическое изображение имплантации дефибриллирующего электрода в апикальную позицию.

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

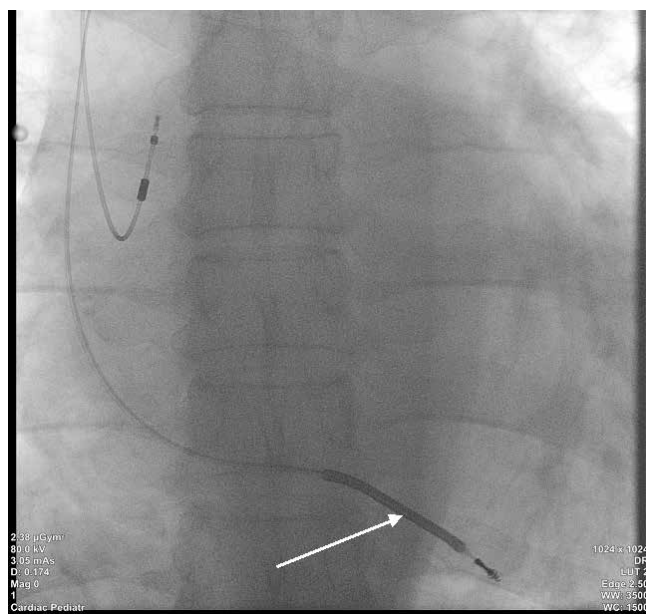


Рис. 5. Рентгенограмма пациента Б. 64 лет.

Примечание: на изображении дефибриллирующий электрод (указан стрелкой) имплантирован в область верхушки правого желудочка.

(М), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и квартили [Q₁, Q₃]. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и со стандартами Good Clinical Practice. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения пациентов в исследование у всех участников было получено информированное письменное согласие.

Таблица 2

Параметры дефибрилирующего электрода
на 1-й день после операции

Показатель	1-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	2-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	p-value
ПС, В	0,5 [0,4; 0,5]	0,8 [0,7; 1,0]	0,0001
АЖС, мВ	12,00 [10,00; 12,50]	8,00 [7,00; 9,50]	0,0001
Импеданс, Ом	525,0 [470,0; 570,0]	482,5 [445,5; 503,0]	0,003
ШИ, Ом	54,0 [49,0; 62,0]	57,0 [45,0; 68,0]	0,5

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, АГ — артериальная гипертензия, АКШ/ЧКВ — аортокоронарное шунтирование/чрескожное вмешательство, БАБ — бета-адреноблокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть.

Таблица 3

Параметры дефибрилирующего электрода
на 7-й день после операции

Показатель	1-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	2-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	p-value
ПС, В	0,7 [0,5; 0,8]	1,2 [0,9; 1,3]	0,0001
АЖС, мВ	11,50 [9,20; 12,50]	6,25 [5,25; 7,00]	0,0001
Импеданс, Ом	545,0 [480,0; 575,0]	532,0 [501,0; 552,0]	0,7
ШИ, Ом	55,0 [49,0; 63,0]	51,0 [48,5; 56,5]	0,06

Сокращения: АЖС — амплитуда желудочкового сигнала, ПС — порог стимуляции, ШИ — шоковый импеданс.

Таблица 4

Параметры дефибрилирующего электрода
на 30-й день после операции

Показатель	1-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	2-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	p-value
ПС, В	0,5 [0,3; 0,6]	1,2 [0,9; 1,3]	0,0001
АЖС, мВ	13,5 [11,00; 14,50]	6,00 [5,00; 7,10]	0,0001
Импеданс, Ом	530,0 [486,0; 562,0]	603,0 [577,0; 638,5]	0,0001
ШИ, Ом	53,0 [49,0; 59,0]	57,5 [52,5; 64,0]	0,06

Сокращения: АЖС — амплитуда желудочкового сигнала, ПС — порог стимуляции, ШИ — шоковый импеданс.

Таблица 5

Параметры дефибрилирующего электрода
на 180-й день после операции

Показатель	1-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	2-я группа М _е [Q ₁ ; Q ₃]	p-value
ПС, В	0,5 [0,4; 0,6]	1,1 [0,8; 1,1]	0,0001
АЖС, мВ	13,70 [11,90; 15,00]	6,55 [5,85; 9,55]	0,0001
Импеданс, Ом	520,0 [445,0; 546,0]	570,0 [477,5; 624,5]	0,002
ШИ, Ом	55,0 [50,0; 64,0]	57,0 [51,5; 63,5]	0,2

Сокращения: АЖС — амплитуда желудочкового сигнала, ПС — порог стимуляции, ШИ — шоковый импеданс.

Результаты

Первую группу составили 45 (55,5%) пациентов (мужчин — 41, женщин — 4, средний возраст 62,2±8,8 лет. Фракция выброса ЛЖ в этой группе составила — 35,0% [30,0; 45,0]. Вторую группу составили 36 (44,5%) пациентов (мужчин — 31, женщин — 5, средний возраст 66,3±8,2 лет (p=0,03)). Фракция выброса ЛЖ — 43,5% [36,5; 63,5] (p=0,002).

По результатам сцинтиграфического исследования миокарда у всех 45 (100%) больных из первой группы были диагностированы дефекты перфузии, при этом в среднем SRS составил 20,00% [13,00; 32,00]. Сочетанное ишемическое повреждение септальной и апикальной областей ЛЖ было выявлено у 38 больных (84,4%). Среди них преимущественное повреждение верхушки правого желудочка отмечено у 21 (55,3%) пациента: степень повреждения — 4,0 балла [1,0; 7,0]. У 17 (44,7%) отмечено преимущественное повреждение перегородочной области: степень — 2,0 балла [1,0; 3,0].

Двадцати восемью (62,2%) пациентам из этой группы ИКД имплантирован с целью первичной, а 17 (37,8%) — вторичной профилактики ВСС. На основании результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда у 28 (62,2%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в септальную позицию, а у 17 (37,8%) — в апикальную.

Двадцать одному (58,3%) пациенту из второй группы ИКД имплантирован с целью вторичной, а 15 (41,7%) — первичной профилактики ВСС. На осно-

вании общепринятых критериев у 20 (55,5%) больных данной группы ДЭ был имплантирован в септальную позицию, а у 16 (44,5%) — в апикальную [15].

При сравнении первой и второй групп была выявлена статистическая значимость по показателям: ПС (p=0,0001), АЖС (p=0,0001) и импеданс (p=0,003) на 1-й день (табл. 2), ПС (p=0,0001) и АЖС (p=0,0001) на 7-й день (табл. 3), ПС (p=0,0001), АЖС (p=0,0001) и импеданс (p=0,0001) на 31-й день (табл. 4), ПС (p=0,0001), АЖС (p=0,0001) и импеданс (p=0,002) на 180-й день (табл. 5), соответственно. По остальным показателям статистической значимости не выявлено.

На 180-й день у 15 (33,3%) пациентов из первой группы и у 13 (36,15%) пациентов из второй группы процент желудочковой стимуляции составил более 50%. К данному сроку у 5 (11,1%) пациентов из первой группы документированы срабатывания устройства: 3 (60%) — антитахикардийной стимуляции желудочков и 2 (40%) — шоковой терапии. Во всех случаях терапия, проводимая ИКД, была эффективна. Нарушений детекции и необоснованных срабатываний в первой группе не выявлено.

Во второй группе документированы 4 (11,1%) срабатывания устройства, из них у 2 (50%) пациентов — ЖТА успешно купирована антитахикардийной стимуляцией желудочков и у 2 (50%) пациентов ИКД необоснованно нанес «разряд» по наджелудочковой тахикардии. Стоит отметить, что у 2 пациентов с необоснованными шоками АЖС была менее 5,0 мВ, ещё

у 17 (47,2%) пациентов из этой же группы АЖС составила менее 7,0 мВ. Дислокаций и повреждений электрода в обеих группах выявлено не было.

Обсуждение

Поскольку ПС имеет тенденцию изменяться в зависимости от физической активности пациента, состояния электролитного баланса, приема некоторых медикаментов, рекомендуется программировать амплитуду стимуляции в 2 раза выше порогового его значения. Амплитуда спонтанного сигнала из желудочка и предсердия также имеет тенденцию меняться в зависимости от степени физической активности пациента, положения тела, состояния электролитного баланса, приема некоторых лекарственных препаратов и т.д. Как показывают некоторые исследования, чувствительность камер сердца должна быть в два раза выше значения, которое соответствует амплитуде желудочкового или предсердного сигнала [16].

Порог стимуляции — величина, зависящая от различных факторов. В первые часы после имплантации электрода ПС небольшой, по некоторым исследованиям составляет от 0,1 В до 1,0 В, и он называется острым. Повышение ПС напрямую зависит от выраженности соединительнотканной инкапсуляции в области контакта верхушки электрода с эндомиокардом, где происходит местный воспалительный процесс, в результате которого формируется более или менее выраженная соединительнотканная капсула. Это явление встречается, когда электрод проходит период “созревания”, после чего ПС увеличивается в течение первых 2 недель вследствие продолжающегося асептического “контактного” воспалительного процесса в эндомиокарде вокруг кончика электрода. Через 2–3 месяца после имплантации ПС остается стабильным (постоянным) и называется хроническим. ПС зависит также от полярности стимуляции (униполярная или биполярная), степени выраженности соединительнотканной капсулы, которая образуется вокруг кончика электрода, и ишемических изменений самого миокарда. По данным Gozubuyuk G, et al., некоторые лекарственные препараты способны повышать ПС [17]. Из всех антиаритмических препаратов, препараты IC класса вызывают наибольшее увеличение ПС [18]. Изучение влияния антиаритмических препаратов II и III классов (бета-адреноблокаторы и амиодарон) на ПС не выявило его изменений, прием соталола также не влиял на хронический ПС [19]. В частности, у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда наличие рубца или ишемизированного миокарда в зоне имплантации электрода может в отдаленном периоде отразиться на его параметрах (повышение ПС, снижение АЖС). Такая реакция на ишемию миокарда может возникнуть в результате изменения скорости проведения, изменении направления рас-

пространения возбуждения. В связи с этим, установке электрода в камерах сердца нужно придать весьма серьезное значение, в особенности не использовать зону ишемизированного миокарда как место для имплантации электрода ИКД.

В клинической практике зачастую проводится визуальная оценка размера ишемизированной ткани миокарда по количеству гипо- и акинетичных сегментов при помощи эхокардиографии. Однако данный метод является оператор-зависимым. Визуализация рубцовых изменений миокарда также возможна с использованием магнитно-резонансной томографии [11]. Применение данного метода, несмотря на высокую точность и информативность, ограничено высокой стоимостью и сложностью кардиологических протоколов. Наиболее простым и воспроизводимым методом выявления нарушения кровоснабжения миокарда на сегодняшний день остается перфузионная сцинтиграфия миокарда [12], позволяющая выполнять количественную оценку нарушения перфузии. По нашим предположениям у пациентов с ИБС основные параметры ДЭ (ПС, АЖС и импеданс) зависят от выраженности ишемического повреждения сердечной мышцы, а результаты радионуклидного исследования сердца могут послужить дополнительным критерием для выбора места имплантации ДЭ.

В исследовании было проведено сравнение основных показателей ДЭ (ПС, АЖС, импеданс электрода и шоковый импеданс) у пациентов, которым имплантация ИКД проводилась с использованием результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда и без их использования.

По литературным данным проводились аналогичные исследования, по результатам которых было продемонстрировано, что имплантация ИКД с учетом количественной радионуклидной оценки выраженности нарушения перфузии миокарда позволяет уменьшить вероятность повышения ПС и снижения АЖС в ранние сроки (до одного месяца) [13, 14].

Результаты проведенного нами анализа подтвердили значительно более высокую эффективность имплантации ИКД у больных, которым выбор места установки ДЭ был оптимизирован в соответствии с данными радионуклидного обследования сердца. Нами были получены статистически достоверные различия между двумя группами по показателям ПС и АЖС в раннем и отдаленном периодах. Стоит отметить, что максимальные значения ПС и минимальные АЖС были зарегистрированы на 7-й день после операции, что соответствует периоду “созревания” электрода. Как было сказано выше, по импедансу также были получены достоверные различия, однако чрезмерно высоких или низких его значений не зарегистрировано, что говорит о отсутствии нарушения целостности электрода или дефекта изоляции. При

изменении импеданса электрода с разницей 200 Ом в ту или другую сторону по сравнению с предыдущим значением, особенно в сочетании с нарушениями ПС и/или АЖС, потребовало бы тщательной оценки, но по результатам нашего исследования таких разбросов в значении импеданса не было.

Стоит отметить, что у более чем 30% пациентов как первой, так и второй группы, процент желудочковой стимуляции составил более 50%, что говорит о дополнительном разряде батареи. В первой группе ПС был минимальный, соответственно, амплитуда стимуляции была меньших значений, расход энергии был существенно ниже, чем во второй. Cronin E. et al. было показано, что увеличение частоты стимуляции правого желудочка повышает количество обоснованных срабатываний ИКД [20].

Также проведенный анализ показал, что у пациентов, которым ИКД имплантирован на основании общепринятых критериев, имеется тенденция к снижению АЖС. Современные данные свидетельствуют о том, что значение данного показателя не должно быть ниже 5,0 мВ, а оптимальным считать не менее 7,0 мВ [4]. В то же время, по нашим данным у 17

(47,2%) пациентов из второй группы АЖС составила менее 7,0 мВ, что повышает риск формирования так называемого “undersensing”, в результате которого повышается риск того, что аппарат не сможет вовремя и корректно распознать жизнеугрожающую желудочковую аритмию и сохранит риск внезапной сердечной смерти, даже при имплантированном ИКД.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что имплантация ИКД с учетом количественной радионуклидной оценки выраженности нарушения перфузии миокарда в апикальной и септальной сегментах позволяет уменьшить риск повышения ПС и снижения АЖС, тем самым увеличить срок службы ИКД и минимизировать нарушения детекции жизнеугрожающих желудочковых тахикардий в раннем и отдаленном периоде у пациентов с ИБС.

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

Литература/References

- 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(21):1-62. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.032.
- Powell BD, Asirvatham SJ, Perschbacher DL, et al. Noise, artifact and oversensing related inappropriate ICD shock evaluation: ALTITUDE noise study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(7):863-9. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03407.x.
- Beau S, Greer S, Ellis CR, et al. Performance of an ICD algorithm to detect lead noise and reduce inappropriate shocks. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;45(2):225-32. doi:10.1007/s10840-015-0081-6.
- Swerdlow CD, Russo AM, Degroot PJ. The dilemma of ICD implant testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(5):675-700. doi:10.1111/j.1540-8159.2007.00730.x.
- von Gunten S, Schaar BA, Yap SC, et al. Longevity of implantable cardioverter defibrillators: a comparison among manufacturers and over time. *Europace*. 2016;18(5):710-7. doi:10.1093/Europace/euv296.
- Manolis AS, Maounis T, Koulouris S, Vassilikos V. “Real life” longevity of implantable cardioverter-defibrillator devices. *Clinical Cardiology*. 2017;40(9):759-64. doi:10.1002/clc.22729.
- Schaar BA, Koller MT, Sticherling C, et al. Longevity of implantable cardioverter-defibrillators, influencing factors, and comparison to industry-projected longevity. *Heart Rhythm*. 2009;6(12):1737-43. doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.013.
- Amit G, Wang J, Connolly SJ, et al. Apical versus non-apical lead: is ICD lead position important for successful defibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(5):581-6. doi:10.1111/jce.12952.
- Osorio APS, Warpechowski S Neto, Ley ALG, et al. Analysis of Dyssynchrony and ventricular function in right univentricular stimulation at different positions. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(6):492-7. doi:10.21470/1678-9741-2017-0056.
- Kaye GC, Eng LK, Hunt BJ, et al. A comparison of right ventricular non-apical defibrillator lead position with traditional right ventricular apical position: a single center experience. *Heart, Lung and Circulation*. 2015; 24:179-84. doi:10.1016/j.hlc.2014.08.008.
- Pang BJ, Joshi SB, Lui EH, et al. Validation of conventional fluoroscopic and ECG criteria for right ventricular pacemaker lead position using cardiac computed tomography. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(4):495-504. doi:10.1111/pace.12301.
- Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(7):855-97. doi:10.1007/s00259-005-1779-y.
- Atabekov TA, Batalov RE, Sazonova SI, et al. Selection of site of the defibrillating electrode implantation guided by myocardial perfusion scintigraphy in patients with coronary heart disease. *Journal of arrhythmology*. 2018;91:5-10. (In Russ.) Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И. и др. Выбор места имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной скинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник аритмологии*. 2018;91:5-10.
- Atabekov TA, Sazonova SI, Batalov RE, et al. The possibilities of myocardium scintigraphy with 99mTc-MIBI and 123I-MIBG for optimization of the ICD defibrillate lead location in patients with CAD: the comparative study. *REJR*. 2018;8(1):75-84 (In Russ.) Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Баталов Р.Е. и др. Сравнительное исследование возможности применения результатов скинтиграфии миокарда с 99mTc-миби и 123I-мибг для оптимизации выбора места имплантации дефибриллирующего электрода кардиовертера-дефибриллятора у больных ИБС. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2018;8(1):75-84. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-1-75-84.
- Crossley Gh, Boyce K, Roelke M, et al. A prospective randomized trial of defibrillation thresholds from the right ventricular outflow tract and the right ventricular apex. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(2):166-71. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.02198.x.
- Zaman JAB, Chua K, Sovari A, et al. Early diagnosis of defibrillation lead dislodgement. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(8):1075-88. doi:10.1016/j.jacep.2018.03.015.
- Gozubuyuk G, Koc M, Kaypakli O, Sahin D. Increased hs-CRP and decreased 1,25-dihydroxyvitamin D are associated with increased left ventricle lead threshold. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47(2):177-83. doi:10.1007/s10840-016-0152-3.
- Stevens SK, Haffajee CI, Naccarelli GV, et al. Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *Propafenone Defibrillation Threshold Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(2):418-22. PMID:8800119.
- Abdoud J, Ehrlich J. Antiarrhythmic drug therapy to avoid implantable cardioverter defibrillator shocks. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5(2):117-21. doi:10.15420/AER.2016.10.2.
- Cronin E, Jones P, Seth M, Varma N. Right ventricular pacing increases risk of appropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks asymmetrically. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:1-7. doi:10.1161/CIRCEP.116.004711.

Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования

Безденежных А. В.¹, Сумин А. Н.¹, Безденежных Н. А.¹, Казачек Я. В.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Изучить ассоциации расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с факторами риска и критериями прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после проведенного коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Из 732 последовательно оперированных пациентов (586 мужчин и 146 женщин, медиана возраста 59 лет) 504 человека посетили центр исследования через 1 год после КШ. На предоперационном и годовом этапах у всех пациентов оценивались одинаковые клинико-анамнестические, инструментальные и лабораторные показатели, измерялся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Рассчитывали рСКФ по формуле СКД-EPI. В зависимости от выраженности стенозов артерий выделены группы: <30%; 30-49%; 50-69%; 70-99%; окклюзия; отсутствие стенозов. Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака из следующих: переход стеноза некоронарной артерии из одной группы в другую; снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9. Для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза.

Результаты. На предоперационном этапе пациенты с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² регистрировались одинаково часто в обеих группах. На обоих контрольных точках рСКФ была выше у пациентов без прогрессирования атеросклероза (p=0,072 и 0,025, соответственно). В течение года рСКФ возрас- тала в обеих группах с достоверными различиями среди пациентов без про- грессирования (p<0,001). Через год после операции рСКФ положительно коррелировала с ЛПИ (r=0,139, p=0,004) и с уровнями общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Для мультифокального атеросклероза при его определении от 30% стеноза выявлены отрицательные ассоциации с предоперационной, так и с годовой СКФ (t=-0,08, p=0,011 и t=-0,09, p=0,004, соответственно), при определении от 50% выявлена отрицательная ассоциа- ция для СКФ, рассчитанной через год после КШ (t=-0,09, p=0,006).

Заключение. У пациентов с прогрессированием некоронарного атероскле- роза через 1 год после КШ выявляется меньшая расчетная СКФ по формуле СКД-EPI, по сравнению с пациентами без прогрессирования. В отдаленном периоде КШ расчетные показатели почечной функции значимо выше у паци- ентов без прогрессирования атеросклероза.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Безденежных А. В.^{*} — к.м.н., с.н.с. реконструктивной хирургии мультифокаль- ного атеросклероза, ORCID: 0000-0002-4420-4350, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Безденежных Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9396-4575, Казачек Я. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1491-0799, Барбараш О. Л. — член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

^{*}Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andrew22014@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, БЦА — брахице- фальные артерии, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фер- мента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообра- щение, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная энда- терэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотнос- ти, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ЛПНП — липопротеиды низкой плот- ности, МК — митральный клапан, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холе- стерин, ПЗПТ — продленная почечно-заместительная терапия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РЧА — радиочастотная абляция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):39–47
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-39-47

Ключевые слова: коронарное шунтирование, почечная дисфункция, расчет- ная скорость клубочковой фильтрации, прогрессирование атеросклероза.

Рукопись получена 12.09.2018
Рецензия получена 12.11.2018
Принята к публикации 19.11.2018



Renal function and non-coronary atherosclerosis progression in patients with coronary artery disease one year after coronary artery bypass

Bezdenzhnykh A. V.¹, Sumin A. N.¹, Bezdenzhnykh N. A.¹, Kazachek Ya. V.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To study associations of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) with non-coronary atherosclerosis progression criteria and risk factors one year after coronary bypass surgery (CABG).

Material and methods. Of the 732 patients consecutively operated (586 men and 146 women, median age 59 years), 504 people visited the study center 1 year after CABG. At the preoperative and annual stages, all patients were assessed with the same set of clinical, instrumental and laboratory methods, and the ankle-brachial index (ABI) was measured. The eGFR was calculated by the CKD-EPI formula. Depending on the severity of non-cardiac arterial stenoses, the following groups were identified: <30%; 30-49%; 50-69%; 70-99%; occlusion; absence of stenosis. The criteria for the atherosclerosis progression was the presence of at least one of the following: the transition of stenosis from one group to another; decrease in

initially normal ABI <0,9; decrease in ABI initially abnormal (<0,9) by more than 10%. For the analysis, two groups were identified: group 1 (n=375) without progression and group 2 (n=129) with progression of atherosclerosis.

Results. Preoperatively, the number of patients with eGFR <60 ml/min/1,73 м² was equal in both groups. At both control points, eGFR was higher in 1 group (p=0,072 and 0,025, respectively). During the year, eGFR increased in both groups with significant differences among first one (p<0,001). One year after the operation, eGFR positively correlated with ABI (p=0,004) and with total and low-density lipoprotein cholesterol levels. Polyvascular disease determined from 30% of stenosis, was negatively associated with preoperative and annual eGFR (p=0,011 and p=0,004, respectively) and from 50% — with eGFR calculated one year after CABG (p=0,006).

Conclusion. In patients with progression of non-coronary atherosclerosis 1 year after CABG CKD-EPI eGFR was lower compared to patients without progression. In the long-term period the estimated values of renal function are significantly higher in patients without atherosclerosis progression.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):39–47
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-39-47

Key words: coronary artery bypass, renal dysfunction, estimated glomerular filtration rate, atherosclerosis progression.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

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

Bezdenzhnykh A.V. ORCID: 0000-0002-4420-4350, Sumin A.N. ORCID: 0000-0002-0963-4793, Bezdenzhnykh N.A. ORCID: 0000-0002-9396-4575, Kazachek Ya.V. ORCID: 0000-0002-1491-0799, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 12.09.2018 **Revision Received:** 12.11.2018 **Accepted:** 19.11.2018

Атеросклероз — одно из наиболее серьезных и частых коморбидных состояний, возникающих у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и являющихся причиной большинства смертей в этой группе пациентов [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может предсказываться скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), нарастая при ее снижении. Пациенты с ХБП и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имеют высокий риск ССЗ, среди которых хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт [2]. Многочисленные исследования на различных популяциях сообщают, что снижение СКФ и альбуминурия связаны с ССЗ, причем смертность приблизительно вдвое выше у пациентов с ХБП третьей стадии и втрое — с четвертой, по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией [1]. Однако, несмотря на неоспоримую связь почечной дисфункции и атеросклероза, частота и тяжесть сердечно-сосудистых событий не соответствует существующему рисковому профилю пациента. В последнее время исследования проводятся в направлении изучения механизмов ускорения ССЗ у пациентов с ХБП. Традиционные факторы риска в сердечно-сосудистом континууме (такие как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение) по отдельности не могут объяснить высокую распространенность ССЗ у пациентов с ХБП. Хорошо известно, что пациенты со сниженной СКФ имеют больший риск инфаркта миокарда (ИМ) или коронарной смерти, по сравнению с общей популяцией. С другой стороны, литературные данные подтверждают, что существующий атеросклероз приводит к прогрессированию ХБП [3, 4]. Данные Atherosclerosis Risk in Communities (ARC) и Cardiovascular Health Studies (CHS) подтвердили, что у лиц с существующими ССЗ быстрее прогрессирует и почечная дисфункция. Ретроспективный анализ из Канады показал, что СС события в 4–5 раз увеличивают риск последующей почечной дисфункции [4]. Когортное исследование Reasons for Geographical and Racial Difference in Stroke (REGARDS) показало, что пациенты с ИБС имеют большую распространенность ХБП [3]. Более того, эти лица были не осведомлены об имеющемся заболевании почек [3]. Таким образом, имеется двусторонняя направленность взаимо-

действий ССЗ и ХБП, а размеры проблемы недооценены. Во всех исследованиях пациенты с ХБП показывают наличие атеросклероза на различных его стадиях [3, 4].

Не вызывает сомнений необходимость проведения коронарной реваскуляризации у пациентов с ИБС. В то же время проведение искусственного кровообращения (ИК) во время процедуры коронарного шунтирования (КШ) является фактором, способным запустить повреждение почек, а также привести к острой или хронической почечной недостаточности. Существующая предоперационная почечная дисфункция ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз у пациентов, подвергающихся открытой хирургии ИБС [5]. Кроме того, ИК может способствовать прогрессированию некоронарного атеросклероза у пациентов через активацию системного воспаления.

Целью нашего исследования стало изучение ассоциаций расчетной СКФ с факторами риска и критериями прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после проведенного КШ.

Материал и методы

С 22 марта 2011г по 22 марта 2012г в Регистр коронарного шунтирования НИИ КПССЗ включены 732 последовательно оперированных пациента (586 мужчин и 146 женщин) в возрасте от 33 лет до 81 года (медиана возраста 59 лет). Двадцати одному пациенту по тем или иным причинам отказано в КШ. Связь с пациентами осуществлялась через 1 год после проведенной операции. В центр исследования были приглашены 647 пациентов. С 36 пациентами не удалось выйти на связь, 143 отказались от визита в центр, посетили центр исследования 504 человека (391 мужчин и 113 женщин) в возрасте от 33 до 77 лет. В течение года после КШ и в ближайшем послеоперационном периоде умерли 37 из 732 пациентов.

На предоперационном этапе и на контрольном визите через год после КШ у всех пациентов исследовалось состояние артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей на аппарате “Aloka 5500” с оценкой толщины КИМ. При выявлении стенозов 50% и более, высоких скоростных показателей в зоне стеноза его выраженность уточнялась с помощью ангиографического исследования.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) определялся в автоматическом режиме на сфигмоманометре VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония).

В пробе крови, взятой натощак, оценивали следующие показатели: уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ПЛВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI [6]. Диагноз ХБП устанавливался на основе критериев клинических рекомендаций по диагностике, классификации и лечению хронической болезни почек KDIGO 2013г [7].

На основе индексов стенозов NASCET и ECST были выделены группы: <30% (малый стеноз); 30-49% (умеренный стеноз); 50-69% (выраженный стеноз); 70-99% (критический стеноз); окклюзия; отсутствие стенозов.

Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака из следующих: (1) переход стеноза некоронарной артерии из одной индексной группы в другую по результатам УЗИ; (2) снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; (3) снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9.

Таким образом, для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза. На рис. 1 представлены результаты разделения пациентов на группы в зависимости от примененного критерия.

Выделенные группы сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследований.

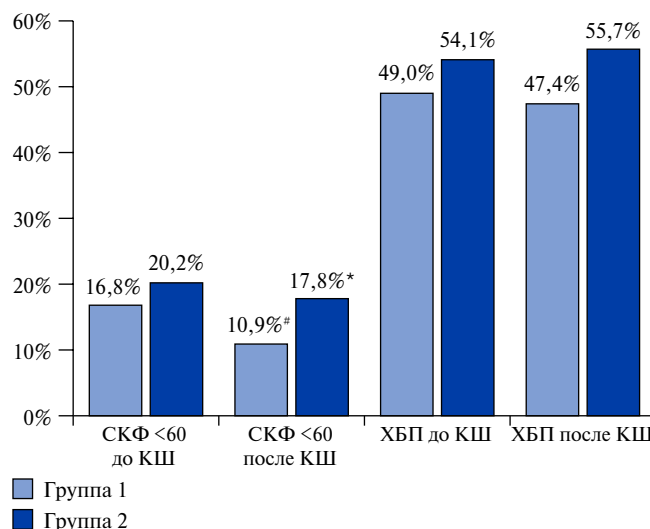


Рис. 1. Распространенность почечной дисфункции и хронической болезни почек у пациентов, перенесших КШ в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой без прогрессирования атеросклероза, # — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем на предоперационном этапе.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 1

Исходные основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Возраст (лет)	59,0 (54,0;64,0)	59,0 (54,0;64,0)	60,0 (55,0;66,0)	0,065
Мужчины (n, %)	391 (77,6)	288 (76,8)	103 (79,8)	0,474
ИМТ (кг/м ²)	27,9 (25,2;31,2)	27,8 (25,3;31,3)	27,9 (24,5;30,5)	0,305
ПИКС (n, %)	312 (61,9)	225 (60,0)	87 (67,4)	0,133
АГ (n, %)	444 (88,1)	331 (88,3)	113 (87,6)	0,839
ОНМК (n, %)	38 (7,5)	24 (6,4)	14 (10,9)	0,098
Сахарный диабет (n, %)	86 (17,1)	59 (15,7)	27 (20,9)	0,176
Курение (n, %)	170 (33,7)	115 (30,7)	55 (42,6)	0,013
Курение ¹ (n, %)	94 (18,7)	65 (17,3)	29 (22,5)	0,195
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	258 (51,2)	172 (45,9)	86 (66,7)	<0,001
Переменяющаяся хромота (n, %)	62 (12,3)	42 (11,2)	20 (15,5)	0,199
“Новая” переменяющаяся хромота ¹ (n, %)	11 (2,2)	5 (1,3)	6 (4,7)	0,026
ИАПФ (n, %)	381 (75,6)	285 (76,0)	96 (74,4)	0,718
Статины (n, %)	439 (87,1)	323 (86,1)	116 (89,9)	0,268
ЧКВ в анамнезе (n, %)	44 (8,7)	31 (8,3)	13 (10,1)	0,530
ЧКВ по ОКС ранее (n, %)	31 (6,2)	22 (5,9)	9 (7,0)	0,651
КШ в анамнезе (n, %)	5 (0,99)	4 (1,1)	1 (0,8)	0,773
КЭЭ в анамнезе (n, %)	13 (0,6)	9 (2,4)	4 (3,1)	0,665

Примечание: ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, БЦА — брахиоцефальные артерии, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОКС — острый коронарный синдром, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 2

Основные лабораторные и инструментальные данные

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	P
ОХС (ммоль/л)	4,9 (4,2;5,9)	4,9 (4,1;5,8)	5,2 (4,3;6,5)	0,017
ОХС ¹ (ммоль/л)	4,8 (3,8;5,7)	4,8 (3,8;5,7)	4,8 (3,9;5,9)	0,455
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,9 (2,3;3,7)	2,9 (2,2;3,6)	3,3 (2,5;4,3)	0,017
ХС ЛПНП ¹ (ммоль/л)	2,67 (2,1;3,7)*	2,6 (2,0;3,6)*	2,9 (2,2;3,8)*	0,031
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,0 (0,8;1,2)	1,0 (0,8;1,2)	0,9 (0,9;1,1)	0,115
ХС ЛПВП ¹ (ммоль/л)	1,2 (1,0;1,5)	1,0 (1,2;1,5)	1,0 (1,2;1,5)	0,990
ТАГ (моль/л)	1,7 (1,3;2,3)	1,7 (1,3;2,3)	1,7 (1,3;2,3)	0,433
ТАГ ¹ (моль/л)	1,4 (1,0;2,1)*	1,4 (1,0;2,0)*	1,6 (1,1;2,2)*	0,112
Достижение целевых значений ОХС (n, %)	141 (28,0)	108 (28,8)	33 (25,6)	0,482
Достижение целевых значений ХС ЛПНП (n, %)	76 (15,1)	62 (16,5)	14 (10,9)	0,120
ФВ ЛЖ (%)	60,0 (50,0;64,0)	60,0 (51,0;64,0)	60,0 (50,0;64,0)	0,820
Толщина КИМ (мм)	1,1 (1,0;1,2)	1,1 (1,0;1,2)	1,2 (1,1;1,2)	<0,001
Толщина КИМ ¹ (мм)	1,1 (0,9;1,1)	1,0 (0,9;1,1)*	1,1 (1,0;1,2)	<0,001
ЛПИ справа	1,08 (0,97;1,19)	1,08 (0,97;1,19)	1,06 (0,94;1,18)	<0,001
ЛПИ справа ¹	1,04 (0,90;1,16)	1,05 (0,9;1,16)	0,97 (0,9;1,16)	<0,001
ЛПИ слева	1,06 (0,95;1,15)	1,06 (0,95;1,14)	1,03 (0,97;1,18)	<0,001
ЛПИ слева ¹	0,98 (0,86;1,10)	0,98 (0,86;1,10)	0,93 (0,83;1,03)	<0,001

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем до операции, ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТАГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа.

Таблица 3

Основные характеристики оперативного вмешательства
и распространенность “почечных” периоперационных осложнений

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Операция с ИК (n, %)	448 (88,9)	333 (88,8)	115 (89,2)	0,914
Длительность ИК (мин)	95,0 (78,0;110,0)	95,5 (78,5;110,5)	93,5 (78,0;109,0)	0,933
Длительность операции (мин)	240,0 (204,0;273,0)	240,0 (198,0;300,0)	246,0 (204,0;264,0)	0,739
Более одного коронарного шунта (n, %)	413 (81,9)	303 (83,5)	110 (87,3)	0,307
Более двух коронарных шунтов (n, %)	258 (51,2)	189 (52,1)	69 (54,8)	0,602
Сочетание КШ с КЭЭ (n, %)	10 (1,9)	5 (1,3)	5 (3,9)	0,074
Сочетание КШ с реконструкцией МК (n, %)	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,6)	0,102
Сочетание КШ с реконструкцией АК (n, %)	5 (0,9)	3 (0,8)	2 (1,6)	0,458
Сочетание КШ с реконструкцией ЛЖ (n, %)	21 (4,2)	16 (4,3)	5 (3,9)	0,949
Сочетание КШ с РЧА (n, %)	14 (2,8)	11 (2,9)	3 (2,3)	0,717
Повреждение почек после КШ (n, %)	38 (7,5)	27 (7,2)	11 (8,5)	0,622
Почечная недостаточность после КШ (n, %)	12 (2,4)	8 (2,1)	4 (3,1)	0,534
Применение ПЗПТ после КШ (n, %)	9 (1,8)	7 (1,9)	2 (1,6)	0,815

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, МК — митральный клапан, АК — аортальный клапан, ЛЖ — левый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция, ПЗПТ — продленная почечно-заместительная терапия.

Диагноз ХБП, острого повреждения почек или почечной недостаточности устанавливался на основании рекомендаций KDIGO [8].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом НИИ КПССЗ, все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре.

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ “STATISTICA 6.0”. Предварительно оценивалась нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей в связи с тем, что для них распределение отличалось от нормального. Группы сравнивались между собой с применением критерия Манна-Уитни. Для сопоставления качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат),

с поправкой Йетса для малых выборок. Оценка динамики признаков до и после КШ оценивалась в группах при помощи критерия Вилкоксона для парных сравнений. Взаимосвязь СКФ перед КШ и через год после операции с факторами риска и критериями оценки прогрессирования атеросклероза исследовалась с применением корреляции Спирмена для количественных и τ (тау) Кендалла для номинативных переменных.

Результаты

В таблице 1 представлены клинические и демографические показатели в выделенных группах. Среди пациентов с прогрессированием исходно была выше распространенность курения ($p=0,013$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, распространенности сопутствующей патологии и лечению в течение года после операции. Среди пациентов с прогрессированием большей была доля лиц, имевших поражение нескольких артериальных бассейнов ($p<0,001$).

Уровни ОХС и ХС ЛПНП были выше у пациентов с прогрессированием атеросклероза после КШ (табл. 2).

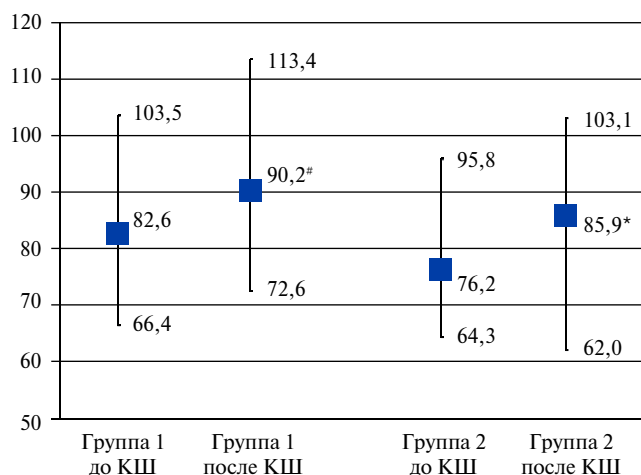


Рис. 2. Динамика СКФ по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.

Примечание: * — $p<0,05$ по сравнению с группой без прогрессирования атеросклероза, * — $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем на предоперационном этапе, Группа 1 — пациенты без прогрессирования атеросклероза, Группа 2 — пациенты с прогрессированием атеросклероза.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

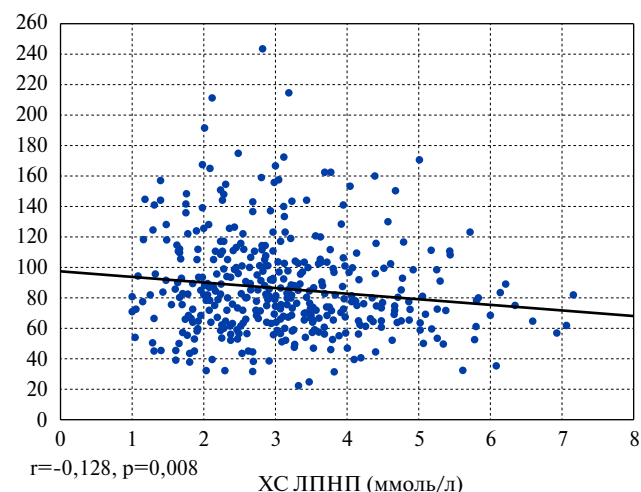
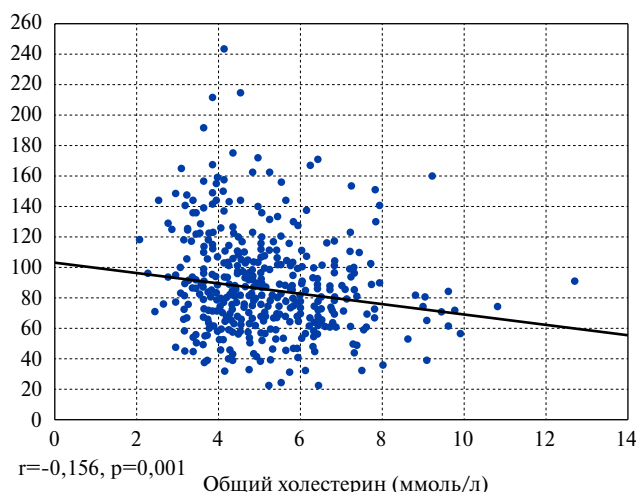
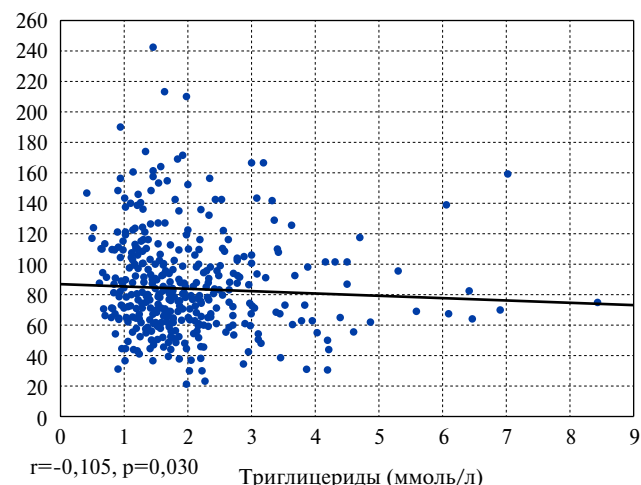
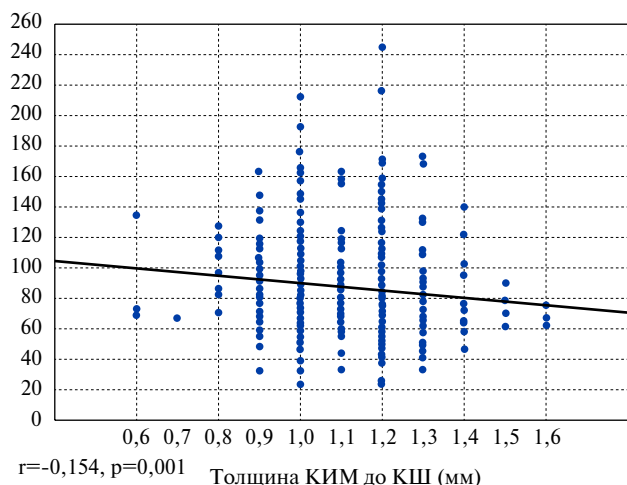


Рис. 3. Корреляционные связи скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной до операции по формуле СКD-EPI.

Сокращения: ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, КИМ — комплекс интима-медиа.

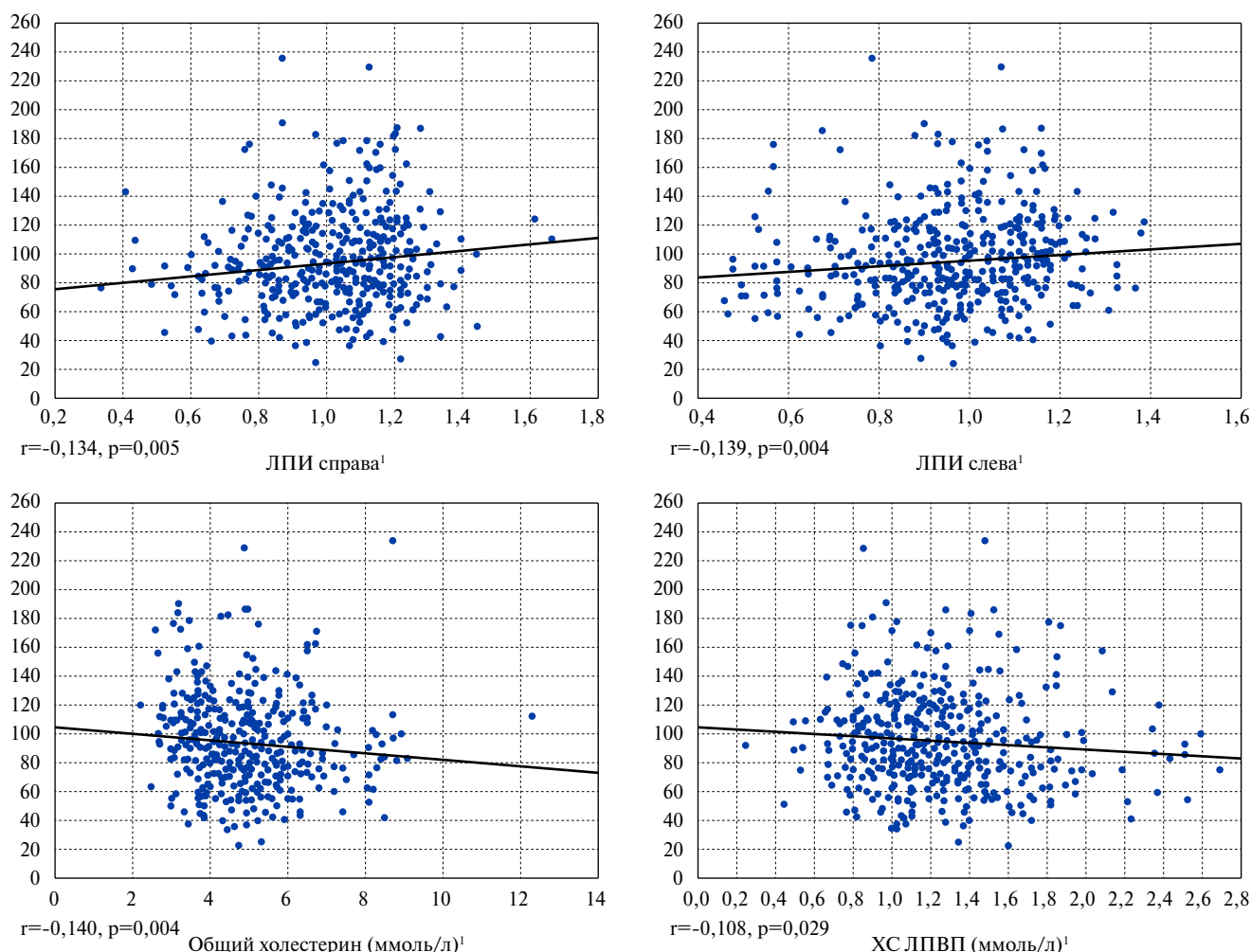


Рис. 4. Корреляционные связи скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной через год после операции по формуле СКД-EPI.

Примечание: ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, КИМ — комплекс интима-медиа.

В динамике через год достоверно в обеих группах увеличился уровень ХС ЛПВП ($p < 0,001$) в обеих группах и снизился — триглицеридов ($p = 0,045$ в группе без прогрессирования, $p < 0,001$ в группе прогрессирования). Уровень ОХС и ХС ЛПНП через год был выше в группе с прогрессированием атеросклероза, причем для ХС ЛПНП межгрупповые различия достигли статистической значимости. В течение года достижение целевых показателей липидного спектра отмечено только у 28% пациентов по уровню ОХС и у 15% по уровню ХС ЛПНП, без межгрупповых различий (табл. 3).

Группы были сопоставимы по основным характеристикам КШ и распространенности сочетанных процедур, “почечные” осложнения КШ регистрировались одинаково часто в обеих группах сравнения.

Распространенность низкой СКФ СКД-EPI (< 60 мл/мин/1,73 м²) представлена на рисунке 1. На предоперационном этапе пациенты с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² регистрировались одинаково часто в обеих группах. Через 1 год после КШ количество таких

пациентов снизилось в обеих группах и различия достигли статистической значимости. Внутригрупповое сравнение выявило достоверное уменьшение доли пациентов с низкой СКФ в группе без прогрессирования ($p < 0,043$) и отсутствие динамики среди пациентов с усугублением атеросклероза ($p = 0,694$). Несмотря на снижение количества пациентов с низкой СКФ доля пациентов с ХБП в обеих группах возросла.

Скорость клубочковой фильтрации как на предоперационном этапе КШ, так и через 1 год после операции была выше у пациентов без прогрессирования атеросклероза, причем межгрупповые различия были достоверными при сравнении значений СКФ через 1 год ($p = 0,025$) и имели пограничную значимость при сравнении значений дооперационной СКФ ($p = 0,072$) (рис. 2). При оценке внутригрупповой динамики в течение года СКФ возрастала в обеих группах. Если для пациентов без прогрессирования динамика имела достоверную значимость ($p < 0,001$), то у пациентов с прогрессированием атеросклероза

вновь различия имели пограничный уровень значимости ($p=0,073$).

При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная связь СКФ СКД-EPI, рассчитанной перед КШ, с предоперационным уровнем ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и толщиной КИМ (рис. 3). Скорость клубочковой фильтрации через год после операции положительно коррелировала с ЛПИ (справа и слева) и с уровнем ОХС и ЛПВП, определенными на том же этапе исследования (рис. 4). В то же время для МФА, при его определении от 30% стеноза, выявлены отрицательные ассоциации с предоперационной, так и с годовой СКФ ($t=-0,08$, $p=0,011$ и $t=-0,09$, $p=0,004$, соответственно). При определении МФА от 50% и более выявлена отрицательная ассоциация только для СКФ, рассчитанной через год после КШ ($t=-0,09$, $p=0,006$).

Обсуждение

В проведенном исследовании пациенты, у которых в течение года после КШ произошло прогрессирование некоронарного атеросклероза, выявлены худшие показатели почечной функции. В динамике на годовом этапе после открытой коронарной реваскуляризации возрастание расчетной СКФ было достоверным у пациентов без прогрессирования. Также выявлены корреляционные связи между факторами риска и диагностическими критериями прогрессирования атеросклероза.

С нашей точки зрения имеет смысл рассмотреть связи рСКФ и атеросклероза с нескольких позиций. Во-первых, с позиции связи рСКФ и критериев оценки прогрессирования атеросклероза. Нужно отметить, что на данный момент есть несколько подходов к оценке прогрессирования атеросклероза [9]. Однако для использования в рутинной практике толщины КИМ в качестве критерия может быть подвергнуто определенной критике, в т.ч. и с точки зрения точности нормативных показателей этого параметра [10]. Тем не менее, мы провели корреляционный анализ связи толщины КИМ и СКФ и выявили обратную связь этих показателей.

Более надежным критерием оценки прогрессирования атеросклероза представляется ЛПИ, поскольку имеет большую воспроизводимость, а при аппаратном автоматизированном измерении — высокую достоверность результатов. В связи с этим связи ЛПИ и почечной функции широко изучаются. Так, в исследовании Nishimura H, 2017 показано, что низкий ЛПИ у пациентов с хронической болезнью почек является независимым предиктором больших сердечно-сосудистых осложнений [11]. Особую роль у пациентов с почечной дисфункцией большую актуальность имеет высокий ЛПИ, который обладает прогностическим значением, едва ли не большим, чем ЛПИ низкий [12].

Независимо от проведения искусственного кровообращения динамика СКФ после коронарной хирургии в большинстве исследований расценивается как негативная, только если произошло острое повреждение почек в ближайшем послеоперационном периоде [13]. Публикации, изучающие динамику почечной фильтрации после КШ в контексте прогрессирования некоронарного атеросклероза, практически отсутствуют. Эффективная реваскуляризация миокарда, проведенная без осложнений, очевидно может благоприятно сказываться на динамике рСКФ. Однако в настоящем исследовании среди лиц с прогрессированием атеросклероза увеличения рСКФ после КШ не произошло. Это подчеркивает общность процессов прогрессирования атеросклероза и поражения нефрона, продемонстрированную на когорте пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Несмотря на то, что атеросклеротическое поражение периферических артерий в различных бассейнах может иметь особенности патогенеза, динамика атеросклероза в одном артериальном регионе может отражать неблагоприятные изменения в прочих, учитывая системный характер заболевания. В проведенном анализе мы показали отрицательную корреляцию рСКФ с уровнем холестерина ЛПНП и положительную с уровнем ЛПВП. Несколько факторов риска атеросклероза имеют наибольшее значение при почечной дисфункции: воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, кальцификация меди и перегрузка объемом [14-16]. Тесные взаимосвязи между ССЗ и ХБП наиболее могут быть опосредованы как традиционными, так и новыми факторами риска, различные комбинации которых могут привести к неожиданным результатам. Так, например, концентрация холестерина сыворотки оказывает значительное влияние на атерогенез в общей популяции. Парадоксально, но значение этого фактора в патогенезе атеросклероза, связанного с ХБП, по современным данным не настолько очевидна, особенно на поздних стадиях ХБП, в которой высокий холестерин имеет протективное значение в отношении СС смертности. Эти наблюдения вкпе со сходными открытиями привели к появлению термина “развернутая эпидемиология” [17]. Таким образом, точное установление роли и связей факторов риска и специфических механизмов, которые продвигают ССЗ у пациентов с ХБП, остаются неясными.

На данный момент существует такое понятие как ХБП-ассоциированный атеросклероз. Наиболее интересные закономерности его отражены в исследовании M. Luczak M, et al. [15]. В данном исследовании пациенты с ХБП и пограничной СКФ ($60-90$ мл/мин/ $1,73$ м²) и пациенты с ССЗ без ХБП имели сходные показатели липидного обмена, в то время как лица с тяжелым нарушением функции почек, напро-

тив, были “легче” в этом плане. Таким образом, атеросклероз и почечная дисфункция могут иметь сходные закономерности прогрессирования. На данный момент воспалительная природа атеросклероза не вызывает сомнений, но имеются данные, свидетельствующие о неблагоприятном воспалительном статусе и у пациентов с ХБП [18]. По данным настоящего исследования отмечена определенная динамика СКФ. Так, среди пациентов без прогрессирования атеросклероза она достоверно возростала. Возростала она и у пациентов с прогрессированием атеросклероза, однако различия не достигли статистической значимости. Анализ современной литературы оставляет противоречивый вывод о том, что на данный момент мы не знаем о первичном нарушении, ведущем к атеросклерозу и почечной дисфункции. Наибольшее число работ посвящено пациентам, уже имеющим ХБП той или иной степени выраженности, а в качестве причины атеросклероза у больных ХБП высоких градаций указываются нарушения липидного обмена и эндотелиальная дисфункция. Так, если одни авторы [19] демонстрируют связь уровня асимметричного диметиларгинина и прогрессирования атеросклероза у пациентов после трансплантации почки, то другие не показывают значимости этого маркера эндотелиальной дисфункции даже при выраженном нефротическом синдроме [20].

Еще одной стороной, характеризующей рСКФ и некоронарный атеросклероз, является их связь с прогнозом. Ранее в исследованиях показано, что периферический атеросклероз и почечная дисфункция являются предикторами неблагоприятного прогноза после КШ [21, 22]. Однако настоящий анализ не позволяет оценить совместное или изолированное влияние рСКФ и прогрессирования атеросклероза на прогноз. В данном регистре через год после коронарного шунтирования мы имели возможность

обследовать лишь пациентов с благоприятным прогнозом, которые были достаточно мобильными для того, чтобы посетить центр исследования.

Очевидно, что прогрессирование атеросклероза и почечной дисфункции имеет общие механизмы. У пациентов, у которых прогрессирование не произошло, возросла СКФ, и этот факт требует пристального изучения. У лиц с прогрессированием атеросклероза СКФ осталась неизменной. Предположения о причинах динамики СКФ, выявленной в настоящем исследовании, оставляют широкое поле для дальнейших исследований, в частности, для детального изучения прогностических связей прогрессирования некоронарного атеросклероза и динамики почечной функции.

Заключение

У пациентов с прогрессированием некоронарного атеросклероза через один год после КШ выявляется меньшая расчетная СКФ по формуле $CKD-EPI$, по сравнению с пациентами без усугубления поражения артерий. В отдаленном периоде КШ расчетные показатели почечной функции значимо выше у пациентов без прогрессирования атеросклероза. Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза, оцененное по изменению выраженности стенозов артерий и/или отрицательной динамике ЛПИ, отмечается у 25,6% пациентов. Критерии оценки прогрессирования атеросклероза любой локализации и механизмы, связанные с той или иной динамикой СКФ, а также прогностическое значение прогрессирования атеросклероза, должны являться предметом дальнейших исследований.

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

Литература/References

1. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep*. 2013;3:340. doi:10.1007/s11886-012-0340-4.
2. Eisen A, Porter A, Hoshen M, et al. The association between eGFR in the normal or mildly impaired range and incident cardiovascular disease: Age and sex analysis. *Eur J Intern Med*. 2018 May 14. pii: S0953-6205(18)30192-4. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.015.
3. McClellan WM, Newsome BB, McClure LA, et al. Chronic kidney disease is often unrecognized among patients with coronary heart disease: the REGARDS Cohort Study. *Am J Nephrol*. 2009;29:10-7.
4. Sud M, Tangri N, Pintilie M, et al. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation*. 2014;130:458-65.
5. Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Risk factors of major cardiovascular events in long-term period of coronary bypass in patients with ischemic heart disease and 2nd type diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(6):30-7. (In Russ.). Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(6):30-7. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-30-37.
6. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKDEPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010 April;55(4):622-7. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* (2012). https://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.
9. Bezdenezhnykh AV, Sumin AN, Kazachek YV, et al. The risk factors and evaluation criteria for progression of atherosclerosis in one year post coronary bypass. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(5):117-25 (In Russ.). Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В. и др. Факторы риска и критерии оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(5):117-25. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-117-125.
10. Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery—an update following a novel risk factor profiling. *Vasa*. 2015 Nov;44(6):444-50. doi:10.1024/0301-1526/a000467.
11. Nishimura H, Miura T, Minamisawa M, et al. Ankle-brachial Index for the Prognosis of Cardiovascular Disease in Patients with Mild Renal Insufficiency. *Intern Med*. 2017 Aug 15;56(16):2103-11. doi:10.2169/internalmedicine.8215-16.
12. Nishimura H, Miura T, Minamisawa M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with High Ankle-Brachial Index from the IMPACT-ABI Study. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167150. doi:10.1371/journal.pone.0167150.

13. Lim CC, Tan CS, Chia CM, et al. Long-Term Risk of Progressive Chronic Kidney Disease in Patients with Severe Acute Kidney Injury Requiring Dialysis after Coronary Artery Bypass Surgery. *Cardiorenal Med.* 2015 Jun;5(3):157-63. doi:10.1159/000381068.
14. Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T, et al. Volume overload and its risk factors in South African chronic kidney disease patients: an appraisal of bioimpedance spectroscopy and inferior vena cava measurements. *Clin Nephrol.* 2016 Jul;86(7):27-34. doi:10.5414/CN108778.
15. Luczak M, Formanowicz D, Marczak Ł, et al. Deeper insight into chronic kidney disease-related atherosclerosis: comparative proteomic studies of blood plasma using 2DE and mass spectrometry. *J Transl Med.* 2015 Jan 27;13:20. doi:10.1186/s12967-014-0378-8.
16. Hénaut L, Chillon JM, Kamel S, et al. Updates on the Mechanisms and the Care of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2018 May;38(3):233-50. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.004.
17. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep.* 2017 Mar;2(2):271-81. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.009.
18. Grabulosa CC, Manfredi SR, Canziani ME, et al. Chronic kidney disease induces inflammation by increasing Toll-like receptor-4, cytokine and cathelicidin expression in neutrophils and monocytes. *Exp Cell Res.* 2018 Apr 15;365(2):157-62. doi:10.1016/j.yexcr.2018.02.022.
19. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010 May; 6(2):82-90. doi:10.2174/157340310791162659.
20. Hyla-Klekot L, Bryniarski P, Pulcer B, et al. Dimethylarginines as risk markers of atherosclerosis and chronic kidney disease in children with nephrotic syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2015 Mar-Apr;24(2):307-14. doi:10.17219/acem/40465.
21. Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Peripheral atherosclerosis, diabetes and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology.* 2014;8(4):5-17 (In Russ.) Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Креативная кардиология.* 2014;4:5-17.
22. Gelsomino S, Del Pace S, Parise O, et al. Impact of renal function impairment assessed by CKDEPI estimated glomerular filtration rate on early and late outcomes after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15;227:778-87. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.059.

Сравнительная оценка функционального состояния почек у лиц, перенесших острый коронарный синдром

Балашкевич Н. А.¹, Дюсенова Л. Б.¹, Жетписбаев Б. А.¹, Казымов М. С.¹, Избасарова И. А.², Боровикова О. А.³, Шалгумбаева Г. М.¹

Цель. Выявление тяжести хронической болезни почек (ХБП) у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы. Исследование проведено в городе Семей (Семипалатинск) Восточно-Казахстанской области. Были изучены истории болезни больных с ОКС, поступивших в Университетский госпиталь "Государственного Медицинского Университета (ГМУ) г. Семей", Восточно-Казахстанской области в течение 1 года. Всего было проанализировано 659 историй болезни, из них 263 были пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), а 396 — пациенты с нестабильной стенокардией (НС). Диагностическими критериями ХБП были протеинурия, показатели креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м². Стадии ХБП определялись по показателям СКФ.

Результаты. Средние показатели протеинурии у больных с ИМ ($Me=0,033$) были выше, чем у больных с НС ($Me=0,00$), $U=39564,5$, $Z=-5,579$, $p<0,001$. Средние показатели креатинина у больных с ИМ были на 10,26 ммоль/л ($CO=3,08$) выше, чем у больных с НС ($t=3,323$, $df=657$, $p=0,001$). Средние показатели СКФ у больных с ИМ были ниже на 4,69 л/мин/1,73 м² ($CO=1,236$), чем у больных с НС ($t=-3,794$, $df=657$, $p=0,000$). Наибольший процент ХБП у больных с ОКС приходился на 2-3 стадию, вторая стадия ХБП была чаще диагностирована у больных с НС.

Заключение. Результаты нашего исследования позволили охарактеризовать тяжесть ХБП у пациентов, перенесших ОКС, и очертить круг проблем, связанных с этими заболеваниями. Существует необходимость широкого внедрения международных и национальных клинических руководств по диагностике, лечению и профилактике ХБП у пациентов, перенесших ОКС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):48–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-48-53>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, хроническая болезнь почек.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Государственный медицинский университет, Семей, Республика Казахстан; ²АО Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан; ³БУЗ Омской области Клиническая медико-санитарная часть № 9, Омск, Россия.

Балашкевич Н. А. — PhD-докторант по специальности "Медицина", магистр медицинских наук, кафедра семейной медицины, ORCID: 0000-0002-7382-9245, Дюсенова Л. Б. — PhD-докторант по специальности "Медицина", магистр медицинских наук, кафедра семейной медицины, ORCID: 0000-0002-6745-7342, Жетписбаев Б. А. — д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-0602-0865, Казымов М. С. — д.м.н., зав. кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0002-7763-3960, Избасарова И. А. — к.б.н., ассистент кафедры внутренних болезней интернатуры, ORCID: 0000-0001-7345-2196, Боровикова О. А. — зав. кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2720-0953, Шалгумбаева Г. М.* — ассистент кафедры персонифицированной медицины, ORCID: 0000-0003-3310-4490.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gul6868@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СО — стандартное отклонение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 24.09.2018

Рецензия получена 29.11.2018

Принята к публикации 02.02.2019



Comparative assessment of kidneys' functional state in patients with acute coronary syndrome

Balashkevich N. A.¹, Dyusenova L. B.¹, Zhetpisbaev B. A.¹, Kazymov M. S.¹, Izbasarova I. A.², Borovikova O. A.³, Shalgumbaeva G. M.¹

Aim. To determine the severity of chronic kidney disease (CKD) in patients after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study was conducted in Semey (Semipalatinsk), East Kazakhstan region. The case histories of patients with ACS who were admitted to the University Hospital of the State Medical University (Semey State Medical University) of the East Kazakhstan Region for 1 year were studied. A total of 659 case histories were analyzed, of which 263 were patients with myocardial infarction (MI), and 396 were patients with unstable angina (UA). The diagnostic criteria for CKD were: proteinuria, levels of creatinine, glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1,73 м². CKD stage was determined by the parameters of GFR.

Results. The average proteinuria in patients with MI ($Me=0,033$) were higher than in patients with UA ($Me=0,00$), $U=39564,5$, $Z=-5,579$, $p=0,000$. The average values of creatinine in patients with MI were 10,26 mmol/l higher than in patients with UA ($t=3,333$, $df=657$, $p=0,001$). The mean GFR values in patients with MI were lower by 4,69 L/min/1,73 м² than in patients with UA ($t=-3,794$, $df=657$, $p=0,000$). The highest percentage of CKD in patients with ACS were in stage 2-3, the second stage of CKD was more often diagnosed in patients with UA.

Conclusion. The results of study allowed us to characterize the severity of CKD in patients undergoing ACS. We consider that widespread introduction of international and national clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prevention of CKD in patients undergoing ACS is needed.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):48–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-48-53>

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, chronic kidney disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan; ²Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan; ³Omsk Region Clinical Hospital № 9, Omsk, Russia.

Balashkevich N. A. ORCID: 0000-0002-7382-9245, Dyusenova L. B. ORCID: 0000-0002-6745-7342, Zhetpisbaev B. A. ORCID: 0000-0003-0602-0865, Kazymov M. S. ORCID: 0000-0002-7763-3960, Izbasarova I. A. ORCID: 0000-0001-7345-2196, Borovikova O. A. ORCID: 0000-0003-2720-0953, Shalgumbaeva G. M. ORCID: 0000-0003-3310-4490.

Received: 24.09.2018 Revision Received: 29.11.2018 Accepted: 02.02.2019

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в развитых странах мира и, как ожидается, к 2020г развивающиеся страны достигнут того же уровня [1]. Острый коронарный синдром (ОКС) проявляется как нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ) с повышением или без повышения сегмента ST, а также как внезапная сердечная смерть. Сопутствующие состояния, такие как анемия, диабет, сердечная недостаточность и хроническая почечная недостаточность представляют дополнительные трудности при лечении ОКС [2]. При этом данные заболевания являются главными факторами риска развития ОКС. Во многих исследованиях доказано, что пациенты с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) имеют более высокий риск развития ОКС. Возрастно-половые показатели заболеваемости между больными с ХБП без СД и больными с СД без ХБП одинаковые, за исключением женщин в возрасте до 45 лет, у которых СД ассоциировался с более высоким риском развития ОКС, чем ХБП [3]. Особый интерес вызывают кардиоренальные взаимодействия, которые также обусловлены ростом распространенности сердечно-сосудистой и почечной патологии, ожирения, увеличением продолжительности жизни больных при этих заболеваниях, более частым применением интервенционных методов обследования и лечения [4].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти при ХБП, а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Почечная дисфункция достоверно чаще встречается у пациентов с ОКС, чем в общей популяции — она отмечается у 42,9% больных с ОКС без подъема сегмента ST, у 30,5% больных с ОКС с подъемом сегмента ST и у 12-17% лиц в общей популяции [5]. Клинические испытания показали, что от 35% до 40% пациентов с ОКС имеют разную степень почечной недостаточности [6]. Другие исследования также подтвердили, что ОКС часто ассоциируется с почечной недостаточностью [7-14]. Тяжелая почечная дисфункция является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [15].

Быстро растущее число чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) привело к значительному улучшению исхода пациентов с ОКС, но, с другой стороны, применение контрастных веществ может привести к нарушению функции почек [16]. Развитие контраст-индуцированной нефропатии после ЧКВ связано с плохими клиническими исходами, включая длительную госпитализацию, повышенные затраты, повышенную частоту развития почечной недостаточности, ИМ, краткосрочной и долгосрочной смертности [17]. Последние клинические руководства Все-

российского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России рекомендуют тщательно взвесить диагностическую и терапевтическую ценность ожидаемых результатов и риск развития острой почечной патологии у больных с ОКС при решении вопроса о необходимости проведения визуализирующих исследований с применением рентгенконтрастных препаратов [18]. ХБП — новая проблема для системы здравоохранения Казахстана, подобно Российской Федерации и ряду национальных систем здравоохранения во всем мире. Нарушение функции почек является распространенной проблемой среди пациентов, перенесших ОКС, что ухудшает как госпитальный, так и отдаленный прогнозы. Своевременное выявление почечной недостаточности у больных с ОКС является важным прогностическим фактором [19]. Целью нашего исследования было изучение характеристик ХБП у пациентов, перенесших ОКС.

Материал и методы

Данное исследование было проведено в городе Семей (Семипалатинск) Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан. Нами были изучены истории болезни всех пациентов с ОКС, госпитализированных в университетский госпиталь “ГМУ г. Семей” в течение одного года (с 1 января 2017г по 31 декабря 2017г). Всего было проанализировано 659 историй болезней, из них 263 (39,9%) были пациенты, перенесшие ИМ, а 396 (60,1%) были пациенты, перенесшие НС. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась с помощью онлайн-калькулятора по СКД-ЕРІ [20]. Диагностическими критериями ХБП были протеинурия, показатели креатинина, СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Стадии ХБП определялись по показателям СКФ [21]. ХБП 1 стадии, повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ (>90 мл/мин/1,73 м²). ХБП 2 стадии, повреждение почек с незначительно сниженной СКФ (60-89 мл/мин/1,73 м²). ХБП 3 стадии, повреждение почек с умеренно сниженной СКФ (30-59 мл/мин/1,73 м²). ХБП 4 стадии, повреждение почек с выраженным снижением СКФ (15-29 мл/мин/1,73 м²). ХБП 5 стадии, хроническая уремия, терминальная стадия заболевания почек или диализ.

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГМУ г. Семей.

Статистическая обработка. На первом этапе статистической обработки осуществлялась проверка данных на тип распределения. При нормальном распределении признака в популяции данные были представлены с помощью средней арифметической (М), и ее 95% доверительного интервала (ДИ) со стандарт-

Таблица 1

Социально-демографические показатели пациентов

	Пациенты с ОКС n=263	Пациенты с нестабильной стенокардией n=396	p
Возраст, лет, M±SD	64,0±12,16	63,2±11,23	0,010
Пол мужчины/женщины	175 (66,5%)	260 (65,7%)	0,815
Национальность			0,002
Казахи	139 (52,9%)	253 (63,9%)	
Русские	102 (38,8%)	102 (25,8%)	
Другие	22 (8,4%)	41 (10,4%)	
Занятость			0,002
Работают	75 (28,5%)	88 (22,2%)	
Не работают	26 (9,9%)	55 (13,9%)	
Пенсионеры	139 (52,9%)	187 (47,2%)	
Инвалиды	23 (8,7%)	66 (16,7%)	
Проживает			0,069
Один	26 (9,9%)	24 (6,1%)	
Проживает с семьей	237 (90,1%)	372 (93,9%)	

ным отклонением (СО). Если распределение признака отличалось от нормального, то средние были представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1;Q3) [22]. Для оценки различий между средними значениями в двух независимых группах, при условии нормального распределения данных и равенства дисперсий, применялся непарный критерий Стьюдента. Если же распределение значений хотя бы в одной из сравниваемых групп отличалось от нормального и дисперсии были неравны, сравнение средних проводилось с помощью критерия Манна-Уитни [23]. Сравнение порядковых данных проводилось с помощью гамма (γ)-критерия Гудмана-Краскеала, критерия тау-b (t-b) и тау-c (t-c) Кендалла, хи-квадрат Пирсона [24].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (версия 20.0) (ГМУ г. Семей).

Результаты

Социально-демографические данные пациентов, вошедших в исследование, представлены в таблице 1. Средний возраст больных с диагнозом ИМ составил 64,0 года (95% ДИ: 62,6-65,5), СО=12,16. Самому молодому пациенту в этой группе было 30 лет, старшему — 90 лет. В то же время, средний возраст больных с диагнозом НС был 63,2 (95% ДИ: 62,1-64,3) года, СО=11,23. Самому молодому пациенту в этой группе было 34 года, старшему — 98 лет. В группе больных с ИМ мужчины составили 66,5% (n=175) человек, в то время как женщин в этой группе было 33,5% (n=88). В группе больных с НС мужчины составили 65,7% (n=260) человек, женщин в этой группе было 34,3% (n=136). По национальному составу большинство пациентов с ИМ принадлежали к казах-

скому этносу (52,9% — 139 пациентов), русских было 38,8% (n=102), а другие национальности составили 8,4% (n=22). Среди больных с НС казахов было 63,9% (n=253), русских в этой группе было 25,8% (n=102), другие национальности составили 10,4% (n=41). Большинство больных с ИМ и НС проживают с семьей: 90,1% (n=237) и 93,9% (n=372), соответственно. Среди больных с ИМ проживали одни 9,9% (n=26) человек, среди больных с НС проживали в одиночестве 6,1% (n=24) человек. Практически половина всех больных, как с ИМ (52,9%), так и с НС (47,2%), являлись пенсионерами, на долю работающих среди пациентов с ИМ приходилось 28,5%, в то время как среди пациентов с НС — 22,2%. Почти каждый десятый пациент с ИМ (9,9%) и НС (13,9%) нигде не работал, а на долю инвалидов приходилось 8,7% пациентов с ИМ и 16,7% пациентов с НС.

Данные анамнеза и результаты клинического обследования пациентов представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, среди больных с ИМ постоянно принимали лекарства лишь 34,2%, в то время как в группе больных с НС таких пациентов было больше (47,5%). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов с нестабильной стенокардией составил 28,5±5,02, что было несколько выше, чем в группе больных с ИМ (27,7±4,61). Процент курящих в группе больных с ИМ (24,0%) был выше, чем в группе больных с НС (15,4%). В обеих группах преобладали больные с артериальной гипертензией (АГ) II степени (89,0% и 85,9%, соответственно). Больных с СД было больше в группе с НС (18,9% против 16,7% в группе с ИМ). Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) был практически в два раза чаще в группе больных с НС (50,8%), чем в группе больных с ИМ (28,5%). Клинически значимое поражение двух и более коронарных сосудов

Таблица 2

Данные клинического обследования пациентов

	Пациенты с ОКС n=263	Пациенты с НС n=396	p
Прием лекарств	34,2% (90)	47,5% (188)	0,001
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,7±4,61	28,5±5,02	0,000
Курение да/нет	24,0% (63)	15,4% (61)	0,006
Употребление алкоголя да/нет	0,4% (1)	0% (0)	0,219
АГ			0,340
Нет	1,5% (4)	0,8% (3)	
I степень	1,5% (4)	1,5% (6)	
II степень	89,0% (234)	85,9% (340)	
III степень	8,0% (21)	11,9% (47)	
СД есть/нет	16,7% (44)	18,9% (75)	0,470
ПИКС есть/нет	28,5% (75)	50,8% (201)	0,000
ОНМК	11,0% (29)	10,1% (40)	0,704
Блокада есть/нет	14,4% (38)	14,1% (56)	0,912
Фибрилляция предсердий	11,8% (31)	11,4% (45)	0,868
Желудочковая экстрасистолия есть/нет	5,7% (15)	11,6% (46)	0,010
Клинически значимое поражение сосудов			0,000
Нет	1,9% (5)	23,5% (93)	
ЛКА ствол	0,8% (2)	0% (0)	
ЛКА ветви	37,3% (98)	26,3% (104)	
ПКА	17,5% (46)	5,8% (23)	
ЛКА+ПКА	41,8% (110)	35,4% (140)	
Сведений нет	0,8% (2)	9,1% (36)	
Количество пораженных сосудов			0,000
Нет	1,5% (4)	20,2% (80)	
Один	22,8% (60)	15,9% (63)	
Два и более	74,9% (197)	54,8% (217)	
Сведений нет	0,8% (2)	9,1% (36)	

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ИМТ — индекс массы тела, ЛКА — левая коронарная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПКА — правая коронарная артерия, СД — сахарный диабет.

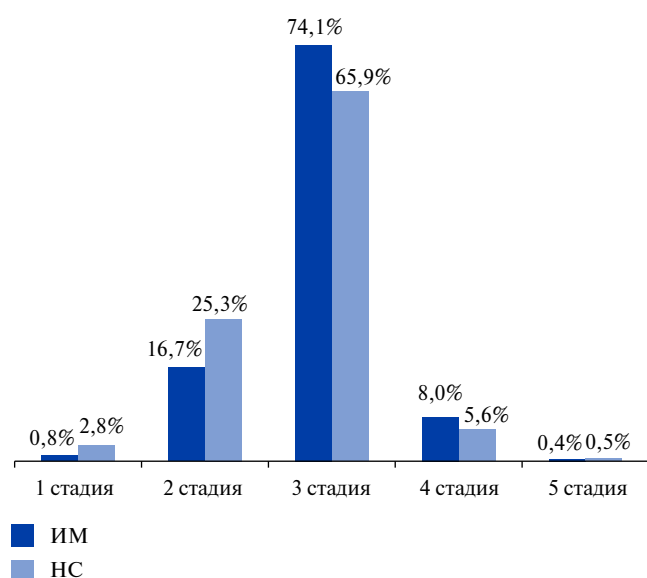


Рис. 1. Стадии ХПБ у пациентов.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия.

наблюдалось больше в группе больных с ИМ (74,9%), тогда как в группе больных с НС такое поражение наблюдалось у половины пациентов (54,8%). Показатели блокады сердца (14,4% — ИМ, 14,1% — НС) и фибрилляции предсердий (11,8% — ИМ, 11,4% — НС) были почти одинаковы в обеих группах. А вот показатели желудочковой экстрасистолии были в два раза выше у больных с НС (11,6%), чем у больных с ИМ (5,7%).

Средние показатели ИМТ у больных с НС были на 0,85 (СО=0,39) выше, чем у больных с ИМ ($t=-2,188$, $df=657$, $p=0,029$), причем данные различия были статистически значимыми. Средние показатели холестерина у больных с ИМ были на 0,026 (СО=0,10) ммоль/л выше, чем у больных с НС ($t=-0,249$, $df=657$, $p=0,804$), но эти различия были статистически незначимы, т.е. средние показатели холестерина в обеих группах были равны.

На рисунке 1 представлена структура поражения почек у пациентов, перенесших ОКС. Так, подавляющее большинство пациентов с ИМ и НС имели 3

стадию ХБП (74,1% и 65,9%, соответственно). Вторая стадия ХБП наблюдалась несколько реже: 16,7% пациентов с ИМ и 25,3% пациентов с НС, в то время как 1 и 5 стадии встречались наиболее редко. Средние показатели протеинурии у больных с ИМ варьировали от 0,00 г/л до 3,79 г/л ($Md=0,033$), причем в 50% случаев средние показатели протеинурии в этой группе колебались в пределах от 0,00 г/л до 0,099 ($Q1=0,00$, $Q3=0,099$). Средние показатели протеинурии у больных с НС варьировали от 0,00 г/л до 2,64 г/л ($Md=0,00$), причем в 50% случаев средние показатели протеинурии в этой группе колебались в пределах от 0,00 г/л до 0,033 ($Q1=0,00$, $Q3=0,033$). Средние показатели протеинурии у больных с ИМ ($Me=0,033$) были выше, чем у больных с НС ($Me=0,00$), $U=39564,5$, $Z=-5,579$, $p<0,001$.

Средние показатели креатинина у больных с ИМ составили 135,8 ммоль/л (95% ДИ: 130,6–141,1), минимальные показатели были 71,00 ммоль/л, а максимальные — 648,9 ммоль/л. У больных с НС средние показатели креатинина были 125,6 ммоль/л (95% ДИ: 122,1–125,6), минимальные показатели были 60,0 ммоль/л, максимальные показатели были равны 473,4 ммоль/л. Средние показатели креатинина у больных с ИМ на 10,26 ($CO=3,08$) ммоль/л были выше, чем у больных с НС ($t=3,323$, $df=657$, $p=0,001$), причем данные различия были статистически значимы.

Средние показатели СКФ у больных с ИМ были 46,8 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 45,0–48,5). Минимальный показатель был равен 5, а максимальный показатель составил 96 мл/мин/1,73 м². Средние показатели СКФ у больных с НС были 51,4 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 49,8–53,1). Минимальный показатель был 8, максимальный показатель был 105 мл/мин/1,73 м². Средние показатели СКФ у больных с ИМ были ниже на 4,69 ($CO=1,236$) мл/мин/1,73 м², чем у больных с НС, что было статистически значимым ($t=-3,794$, $df=657$, $p=0,000$).

Обсуждение

Исследование, проведенное в клинике Мейо и в госпитале ветеранов при университете Сан-Франциско, выявило значительные риски заболеваемости и смертности среди тех больных с ИМ, у которых имелась даже незначительная почечная недостаточность [25]. Во многих исследованиях было выявлено, что почечная недостаточность очень распространена среди пациентов, перенесших ИМ, причем ХБП была тесно связана с более высокой внутрибольничной и долгосрочной смертностью пациентов с ИМ [26].

В своем исследовании Мильчаков К и др. отмечают, что в Российской Федерации проблема контроля хронических болезней почек является одной из наиболее острых проблем системы здравоохранения из-за отсутствия хорошего надзора, несовершен-

ной первичной и вторичной профилактики и недостаточного обеспечения заместительной почечной терапией, что влечет за собой серьезные социально-экономические издержки [27]. К сожалению, в Казахстане подобных исследований не проводилось, однако с учетом общности тенденций, наблюдаемых в странах постсоветского пространства, можно сделать вывод о том, что данная проблема стоит не менее остро.

В целом, прогрессирование ХБП влечет за собой рост смертности пациентов, снижение качества жизни и ожидаемой продолжительности жизни. С учетом того обстоятельства, что популяция пациентов в нашем исследовании уже имела ОКС в анамнезе, данные факторы накладывают еще более тяжелый отпечаток. Такая ситуация приводит к дополнительным расходам для системы здравоохранения, вызванным необходимостью их компенсации. Тем не менее, в Казахстане ХБП не считается одним из социально значимых заболеваний. Необходимо отметить, что очень немногие страны мира имеют четкие рекомендации или программы по контролю или предотвращению ХБП у пациентов, перенесших ОКС [28–30]. Реализация этих программ зависит от финансовых условий, в которых функционирует система здравоохранения, а также от наличия политической воли.

Поскольку очень сложно оценить распространенность ХБП среди пациентов с ОКС в Казахстане в силу двух основных причин, наше исследование имеет большую актуальность. Этими причинами являются (1) отсутствие хорошо организованных широкомасштабных исследований, посвященных проблеме ХБП, и (2) недооценка ХБП медицинскими работниками, которые не используют код ХБП в качестве причины смерти. В связи с этими двумя основными причинами, отсутствуют и решения на уровне государства, основанные на прогнозировании тенденций, что, в свою очередь, предопределяет отсутствие активных мер. Проблема распространенности ХБП у пациентов, перенесших ОКС, диктует необходимость интеграции программ первичной и вторичной профилактики ХБП в рамках существующих национальных и местных стратегий.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования позволили охарактеризовать тяжесть ХБП у пациентов, перенесших ОКС, и очертить круг проблем, связанных с этими заболеваниями. Так, средний возраст больных с ОКС был старше 60 лет, в основном это были мужчины, казахской национальности, почти все проживали с семьей, но лишь треть из них постоянно принимала лекарства. Клинически значимое поражение двух и более коронарных сосудов наблюдалось больше в группе больных, перенесших

инфаркт миокарда. Средние показатели протеинурии, креатинина у больных с ИМ были выше, чем у больных с НС, причем различия были статистически значимы. Средние показатели СКФ у больных с ИМ были ниже, чем у больных с НС, что говорит о снижении функции почек. Большой процент ХБП у больных с ОКС приходился на 2-3 стадию. С учетом выявленных закономерностей, представляется целе-

сообразным вывод о необходимости широкого внедрения международных и национальных клинических руководств по диагностике, лечению и профилактике ХБП у пациентов, перенесших ОКС.

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

Литература/References

- Stefanos Foussas. Acute Coronary Syndromes. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56:275-76. https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2015/3/2015_3_275.pdf.
- Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, et al. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrom. *JABFM* March–April 2015;28,2. doi:10.3122/jabfm.2015.02.140189.
- Chang Y, Liu Ch, Tsai L et al. Separate and joint effects of diabetes mellitus and chronic kidney disease on the risk of acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2014 Dec; 93(28): e261. doi:10.1097/MD.0000000000000261.
- Kobalava ZhD, Villevalde SV, Moiseev VS. Cardiovascular disease and renal function *Russ J Cardiol.* 2013;4(102):33-7. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Виллеальде С. В., Моисеев В. С. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек. *Российский кардиологический журнал.* 2013;4(102):33-7. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-33-37.
- Zykov MV. The course and risk stratification of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and various treatment strategies. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistiyh zabolevaniy.* 2015;3:68-78. (In Russ.) Зыков М. В. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2015;3:68-78. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-68-78.
- Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of anticoagulants in kidney disease. *JACC.* November 2011;22(58):2263-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.051.
- Matsushita K, Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Lin TH, Hsin HT, Wang CL, et al. Impact of impaired glomerular filtration rate and revascularization strategy on one-year cardiovascular events in acute coronary syndrome: data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *BMC Nephrology.* 2014;15(66):1-9. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/15/66>.
- Flores-Blanco PJ, Lopez-Cuenca A, Januzzi JL, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2016;39(9):507-15. doi:10.1002/clc.22556.
- Ronco C, Cullough P, Anker S, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-11. doi:10.1093/eurheartj/ehp507.
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2296-304. doi:10.1056/NEJMoa1210357.
- Tao R, Fan Q, Zhang H, et al. Prognostic significance of interleukin-34 (IL-34) in patients with chronic heart failure with or without renal insufficiency. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:004911. doi:10.1161/JAHA.116.004911.
- Choi JS, Kim CS, Bae EH, et al. Suboptimal medical care of patients with ST-elevation myocardial infarction and renal insufficiency: Results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *BMC Nephrol.* 2012;13:110. doi:10.1186/1471-2369-13-110.
- Campbell NG, Varagunam M, Sawhney V, et al. Mild chronic kidney disease is an independent predictor of long-term mortality after emergency angiography and primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2012; 98:42-7. doi:10.1136/heartjnl-2011-300024.
- Liu Y, Gao L, Xue Q, et al. Impact of renal dysfunction on long-term outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome: a longitudinal, prospective observational study. *BMC Nephrology.* 2014;15:78. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/15/78>.
- Wybraniec MT, Mizia-Stec K, Wiecek A. Contrast-induced acute kidney injury: the dark side of cardiac catheterization. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(12):938-49.
- Lazaros G, Tsiachris D, Tousoulis D, et al. In-hospital worsening renal function is an independent predictor of one-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2012;155:97-101.
- Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Recommendations by the Joint Expert Committee RSC, SSRN, RAE, RSH, RNAS, RSSIM. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7-37. (In Russ.) Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. Комитет экспертов РКО, НОИР, РАЗ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
- Buargub M, Elmokhtar ZO. Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Study from a Single Coronary Care Unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(4):752-7. doi:10.4103/1319-2442.185238.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. PMID: 19414839.
- Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements.* 2013;3:19-62. doi:10.1038/kisup.2012.64.
- Unguryanu TN, Grijbovski AM. Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers. *Ekologiya cheloveka. Human Ecology.* 2011;5:55-60. (In Russ.) Унгуряну Т. Н., Гржибовский А. М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях. *Экология человека.* 2011;5:55-60.
- Grijbovski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Analysis of quantitative data in two independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Nauka i Zdravookhraneniye. Science & Healthcare.* 2016;2:5-28. (In Russ.) Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. *Наука и Здравоохранение.* 2016;2:5-28.
- Kharkova OA, Kholmatova KK, Kuznetsov VN, et al. Qualitative Research In Medicine And Public Health. *Ekologiya cheloveka. Human Ecology.* 2016;12:54-9. (In Russ.) Харьковская О. А., Холматова К. К., Кузнецов В. Н., и др. Качественные исследования в медицине и общественном здравоохранении. *Экология человека.* 2016;12:54-9.
- Chao Li, Dayi Hu, Xubo Shi, et al. A Multicentre Prospective Evaluation of the Impact of Renal Insufficiency on In-hospital and Long-term Mortality of Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction. *Chinese Medical Journal.* 2015;128(1):1-6. doi:10.4103/0366-6999.147330.
- Foley RN, Collins AJ. A Novel Model of Cardiovascular Risk Based on Kidney Function. *Am J Nephrol.* 2011;34:505-11. doi:10.1159/000332997.
- Milchakov KS, Shilov EM, Shvetzov MYu, et al. Management of chronic kidney disease in the Russian Federation: A critical review of prevalence and preventive programmes. *International Journal of Healthcare Management.* doi:10.1080/20479700.2018.1453970.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380(9844):807-14. doi:10.1016/S0140-6736(12)60572-8.
- Weber C, Beaulieu M, Djurdjev O, et al. Towards rational approaches of health care utilization in complex patients: an exploratory randomized trial comparing a novel combined clinic to multiple specialty clinics in patients with renal disease-cardiovascular disease-diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(Suppl. 3):iii104-iii110.

Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов

Шамес Д. В., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В.

Цель. Выявить влияние препроцедурных лабораторных параметров на возникновение внутривентрикулярной рестенозы в различных типах стентов, оценить значимость пола, возраста и различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) как факторов риска рестеноза коронарных артерий после стентирования.

Материал и методы. В исследование было включено 436 больных с диагнозом ИБС, которые были разделены на 2 группы. В исследуемую группу вошли 218 пациентов, у которых был выявлен рестеноз внутри стента на повторной коронарной ангиографии (КАГ). Контрольную группу составили 218 пациентов с ИБС с отсутствием рестеноза внутри стента на повторной КАГ. Критерии включения: диагноз острой или хронической формы ИБС, возраст 45-74 года, КАГ и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с экстренным или плановым стентированием нативной коронарной артерии, повторная КАГ в анамнезе по причине возникновения признаков/симптомов ишемии миокарда. Критерии исключения: возраст моложе 45 лет и старше 74 лет, аортокоронарное шунтирование (АКШ), онкологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, анемия, печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек С4-С5, недавнее переливание крови, гипо- или гипертиреоз.

Результаты. По результатам исследования удалось установить, что риск возникновения рестеноза внутри стента в 5,2 раза выше у больных в возрастной группе 65-69 лет и в 9,9 раз выше в группе 70-74 года по сравнению с группой молодых пациентов 45-49 лет. Внутривентрикулярная рестеноза в 2,7 раз чаще возникает у мужчин по сравнению с женщинами. Предикторами рестеноза также выступили ширина распределения эритроцитов по объему, средний объем тромбоцита, индекс Gensini с ОШ 1,5; 1,4; 1,1; 1,5, соответственно.

Заключение. В исследовании было выявлено: 1) факторами риска возникновения рестенозов коронарных артерий после стентирования являются маркеры хронического воспаления, такие как ширина распределения эритроцитов по объему, средний объем тромбоцита; 2) риск возникновения рестеноза выше в мужской популяции; 3) в пожилом возрасте риск возникновения рестеноза резко возрастает, однако молодые люди и люди среднего возраста не различаются в плане риска возникновения рестеноза внутри стента.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):54-59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-54-59>

Ключевые слова: рестеноз, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, голометаллический стент, стент с лекарственным покрытием, предикторы.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Шамес Д. В.* — аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7613-836X, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695, Балеева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894.

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

КАГ — коронарная ангиография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ХБП — хроническая болезнь почек, АД — артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, RDW — ширина распределения эритроцитов по объему, MPV — средний объем тромбоцита, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, Моноциты/ЛПВП — индекс соотношения Моноциты/ЛПВП, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатамино-трансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, индекс Gensini — индекс тяжести коронарного атеросклероза, ПТИ — протромбиновый индекс, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С — реактивный белок, ГМК — гладкомышечные клетки, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 10.02.2019
 Рецензия получена 14.02.2019
 Принята к публикации 21.02.2019



The predictive value of preprocedural laboratory data in patients with coronary artery restenosis in various types of stents

Shames D. V., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V.

Aim. To identify the effect of preprocedural laboratory parameters on the occurrence of in-stent restenosis in various types of stents, to assess the significance of gender, age and various forms of coronary artery disease (CAD) as risk factors for coronary artery restenosis after stenting.

Material and methods. The study included 436 patients with CAD, which were divided into 2 groups. The study group included 218 patients with in-stent restenosis. The control group consisted of 218 patients with CAD without in-stent restenosis. Inclusion criteria were acute or chronic form of CAD, age 45-74 years, CAG and percutaneous coronary intervention (PCI) with emergency or planned stenting of the native coronary artery, repeated CAG in history due to signs/symptoms of myocardial ischemia. Exclusion criteria: age younger than 45 years and over 74 years, coronary artery bypass surgery (CABG), cancer, autoimmune disease, anemia, liver failure, chronic kidney disease S4-S5, recent blood transfusion, hypo- or hyperthyroidism.

Results. According to the study, the risk in-stent restenosis is 5.2 times higher in patients in the 65-69 years age group and 9.9 times higher in the 70-74 years age

group compared with the group of young patients (45-49 years). In-stent restenosis is 2.7 times more common in men than in women. Predictors of restenosis were red cell distribution width, mean platelet volume, Gensini score with OR 1.5; 1.4; 1.1; 1.5, respectively.

Conclusion. Risk factors for coronary artery restenosis after stenting are markers of chronic inflammation, such as the red cell distribution width, mean platelet volume. The risk of restenosis is higher in the male population. In old age, the risk of restenosis increases, however, young people and middle-aged people do not differ in risk of in-stent restenosis.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):54-59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-54-59>

Key words: restenosis, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, holometallic stent, drug-eluting stent, predictors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Received: 10.02.2019 **Revision Received:** 14.02.2019 **Accepted:** 21.02.2019

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Shames D.V. ORCID: 0000-0002-7613-836X, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Galeeva Z.M. ORCID: 0000-0002-9580-3695, Baleeva L.V. ORCID: 0000-0002-7974-5894.

Рестеноз коронарных артерий после стентирования был большой проблемой в эпоху металлических стентов, когда частота его встречаемости составляла 30-40%. С изобретением различных поколений покрытых стентов его частота значительно снизилась до 12-15%, однако проблема рестеноза все еще не решена окончательно [1]. Стентирование коронарной артерии голометаллическим или стентом с лекарственным покрытием есть по своей сути травма сосуда, которая запускает системный и локальный воспалительные ответы, являющиеся ключевыми звеньями в патогенезе внутривенного рестеноза. Факторы риска возникновения рестеноза могут быть разделены на 2 группы: 1) факторы риска пациента (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, микроальбуминурия, жировая дистрофия печени неалкогольной природы, инсулинорезистентность, сниженный уровень альбумина сыворотки, курение, наследственные факторы, малый диаметр стентируемого сосуда (<3 мм), морфологически сложные поражения; 2) факторы процедуры стентирования: остаточный стеноз после вмешательства, длинные стенты (>3 мм), недораскрытие стента, стенты неподходящего размера, двойное стентирование в бифуркации, перекрытие ячеек двух стентов на большом протяжении, толстостенные стенты, широкое применение голометаллических стентов. По данным многочисленных отечественных и международных исследований такие лабораторные показатели, как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), индекс отношения моноцитов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также средний объем тромбоцитов и ширина распределения эритроцитов по объему являются независимыми предикторами возникновения рестеноза в голометаллических стентах. В анализ предикторов рестенозов также включаются сопутствующие патологические состояния, такие как хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет [2-5].

Цель данного исследования: выявить влияние препроцедурных лабораторных параметров на возникновение внутривенного рестеноза внутри металлических стентов и стентов с лекарственным покрытием. Оценить значимость пола, возраста и различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), таких как инфаркт миокарда с подъемом сег-

мента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения ФК 1-4, постинфарктный кардиосклероз как факторов риска рестеноза коронарных артерий после стентирования.

Материал и методы

Данное исследование носит ретроспективный характер. В исследование было включено 436 пациентов. В исследуемую группу вошли 218 пациентов с выявленным рестенозом внутри стента при проведении повторной коронарной ангиографии и 218 пациентов были включены в контрольную группу — с отсутствием рестеноза при повторной коронарной ангиографии. Критерии включения: пациенты от 45-74 лет с диагнозами инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения функционального класса (ФК) 1-4, постинфарктный кардиосклероз, которым с 2007-2017гг была проведена коронарная ангиография и стентирование нативной коронарной артерии в экстренном или плановом порядке, была проведена повторная коронарная ангиография при повторной госпитализации пациента с острым коронарным синдромом или с другой формой ИБС, требующей реваскуляризации по причине возникновения симптомов и/или возврата признаков ишемии миокарда. Пациенты со стентированием в анамнезе также были включены в наше исследование. Контрольная коронарная ангиография в фиксированные сроки не проводилась. Критерии исключения: возраст моложе 45 лет и старше 74 лет, аортокоронарное шунтирование в анамнезе, онкологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, анемия, почечная и печеночная недостаточность, недавнее переливание крови, гипо- или гипертиреоз.

Рестенозом коронарной артерии считалось сужение просвета сосуда, составляющее $\geq 50\%$ на протяжении коронарного стента и/или на участке до 5 мм от его проксимального или дистального конца. Гиперлипидемией считалось повышение уровня общего холестерина $> 5,2$ ммоль/л, липопротеинов низкой плотности $> 3,4$ ммоль/л, триглицеридов $> 1,5$ ммоль/л. Диагноз сахарный диабет выставлялся пациентам, принимающим гипогликемическую терапию. Диагноз артериальная гипертензия выставлялся пациентам, у которых на двух повторных амбулатор-

Таблица 1

Достоверные различия между группами

	Группа рестеноза (n=218 пациентов)		Группа без рестеноза (n=218 пациентов)		
	%	Медиана (Q1, Q3)	%	Медиана (Q1, Q3)	p
Возраст		58,62±6,88		57,81±7,14	0,23
Пол (мужской/женский)	86,24/13,76		81,19/18,81		0,15
Диабет	23,85		17,43		0,10
Гиперлипидемия	58,72		59,17		0,92
Артериальная гипертензия	86,24		82,57		0,29
Глюкоза		5,67 (5,2;7,0)		5,73 (5,29;6,35)	0,56
Гемоглобин		144 (134;156)		146 (139;154)	0,1
RDW		12,19 (11,68;12,59)		11,83 (11,51;12,53)	0,0013
MPV		8,4 (8,06;9,0)		8,2 (7,7;9,0)	0,08
Нейтрофилы в 1 мл		4130 (3320;5481,5)		4429,8 (3422,4;5099,6)	0,15
Лимфоциты в 1 мл		1987,95 (1642,2;2622,0)		2627 (1935;3166,8)	<0,001
Тромбоциты в 1 мл		268000 (235000;299000)		254000 (213000;297000)	0,03
Лейкоциты в 1 мл		7050 (6000;8700)		7700 (6600;9500)	0,002
Моноциты в 1 мл		530 (403;730)		570 (477;808,5)	0,002
Эозинофилы в 1 мл		160 (110;280)		189 (120;285,2)	0,002
НЛИ		1,99 (1,55;2,83)		1,73 (1,39;2,35)	<0,001
ТЛИ		123,76 (98,82;158,46)		101,93 (87,86;144,98)	<0,001
Моноциты/ЛПВП		12,38 (8,81;19,65)		13,46 (8,61;20,48)	0,19
Общий холестерин, мг/дл		174,07 (152,73;220,59)		184,02 (142,03;210,92)	0,78
ЛПНП, мг/дл		110,24 (85,14;143,06)		85,14 (54,13;131,58)	<0,001
ЛПВП, мг/дл		42,14 (35,96;48,76)		44,47 (36,35;54,13)	0,02
ТГ, мг/дл		145,14 (107,09;218,6)		127,44 (101,78;195,59)	0,10
Общий билирубин		11,85 (7,7;16,7)		9,35 (6,90;13,16)	<0,001
АЛТ		27 (19,0;39,7)		24,5 (18;38)	0,18
АСТ		22 (18;31)		21 (18;29)	0,18
Креатинин		95,03 (84,60;105,73)		91,20 (81,00;103,70)	0,007
Индекс Gensini		38,00 (21,00;55,00)		10,00 (4,50;21,00)	<0,001
АЧТВ		32 (29,3;34,8)		31,5 (28,7;35,3)	0,44
Протромбиновое время		11,9 (11,3;14,3)		11,5 (10,8;16,7)	0,12
Фибриноген		3,20 (2,90;4,10)		2,80 (2,40;3,30)	<0,001
ПТИ		101,6 (84,6;109,0)		97,6 (70,4;114,4)	0,46

Сокращения: RDW — ширина распределения эритроцитов по объему, MPV — средний объем тромбоцита, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, Моноциты/ЛПВП — индекс соотношения Моноциты/ЛПВП, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, индекс Gensini — индекс тяжести коронарного атеросклероза, ПТИ — протромбиновый индекс.

ных приемах у врача было дважды зарегистрировано АД >140/90 мм рт.ст. или пациент принимает гипотензивные препараты.

Из историй болезни отбирались данные о диагнозе, включая наличие/отсутствие сахарного диабета, гиперлипидемии, артериальной гипертензии. Оценивались данные общего анализа крови, биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, креатинин, мочеви́на, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, глюкоза), коагулограммы; осуществлялся подсчет индекса тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini, клеточных индексов (соотношение абсолютного

количества нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, соотношение абсолютного количества моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности). Образцы крови на анализ забирались из периферической вены натощак в первый день госпитализации до проведения коронарографии. Пациенты исследуемой и контрольной групп были разделены согласно возрасту на 6 групп: 1) 45-49 лет, 2) 50-54 года, 3) 55-59 лет, 4) 60-64 года, 5) 65-69 лет, 6) 70-74 года.

Пациенты с диагнозом стенокардия напряжения получали лечение следующими препаратами в терапевтических дозах: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, аторвастатин, блокаторы РААС, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, бета-блокаторы;

Таблица 2
Предикторы рестеноза внутри стента

	Значимость	ОШ	ДИ 95,0% для ОШ	
			Нижняя	Верхняя
Возраст				
50-54 года	0,218	2,592	0,570	11,775
55-59 лет	0,162	2,900	0,652	12,910
60-64 года	0,097	3,398	0,8	14,424
65-69 лет	0,028	5,157	1,195	22,257
70-74 года	0,003	9,922	2,201	44,731
Пол	0,009	2,684	1,285	5,606
RDW	0,01	1,483	1,099	2,001
MPV	0,016	1,435	1,069	1,926
ТЛИ	<0,001	1,011	1,005	1,017
Индекс Gensini	<0,001	1,057	1,043	1,071
Количество стентов	0,005	1,453	1,122	1,881

Сокращения: RDW — ширина распределения эритроцитов по объему, MPV — средний объем тромбоцита, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, индекс Gensini — индекс тяжести коронарного атеросклероза.

пациенты с диагнозом инфаркт миокарда получали следующую терапию: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, фондапаринукс, аторвастатин, блокаторы РААС, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-блокаторы. 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.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения SPSS (IBM SPSS Statistics 23), Statistica 10. Для оценки нормальности распределения использовались тест Шапиро-Уилка. Категориальные переменные были выражены в процентах, в то время как непрерывные переменные были выражены в медиане, 25% и 75% процентилях. Для выявления достоверности различий между группами использовались t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Тест χ^2 использовался для сравнения категориальных переменных между двумя группами. Для выявления предикторов внутривентрикулярного рестеноза использовался метод логистической регрессии. За статистическую значимость была принята $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении исследуемой и контрольных групп были выявлены статически достоверные различия по следующим группам параметров: RDW, количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, моноцитов

периферической крови, в нейтрофильно-лимфоцитарном, тромбоцитарно-лимфоцитарном индексе, липопротейны низкой плотности, липопротейны высокой плотности, общий билирубин, креатинин, индекс коронарного атеросклероза Gensini, фибриноген, что отражено в таблице 1.

Относительно показателей гемоглобина, глюкозы, среднего объема тромбоцитов, количества нейтрофилов, эозинофилов, индекса соотношения моноцитов к липопротейнам высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, протромбинового индекса достоверных различий не было обнаружено. Исследуемая и контрольная группа не различались между собой по полу и возрасту пациентов, наличию у них сахарного диабета, гиперлипидемии, артериальной гипертензии.

Для оценки возможных предикторов рестеноза внутри стента был проведен регрессионный анализ методом логистической регрессии, результаты которого представлены в таблице 2.

По результатам регрессионного анализа было выявлено, что риск возникновения рестеноза внутри стента в 5,2 раза выше у больных в возрастной группе 65-69 лет и в 9,9 раз выше в группе 70-74 года по сравнению с группой молодых пациентов 45-49 лет. Внутривентрикулярный рестеноз в 2,7 раз чаще возникает у мужчин по сравнению с женщинами. Предикторами рестеноза также выступили ширина распределения эритроцитов по объему, средний объем тромбоцита, индекс Gensini с ОШ 1,5; 1,4; 1,1; 1,5, соответственно. Отношение шансов для тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса составило 1,011, что практически нивелирует его вклад в регрессионную модель. Различные формы ишемической болезни сердца не показали себя предикторами рестенозов в нашем исследовании.

Обсуждение

На настоящий момент проблема возникновения рестенозов коронарных артерий после стентирования все еще не теряет своей актуальности. Исследователями предложено большое число лабораторных маркеров рестеноза [6, 7], однако широкое внедрение данных методов ограничено их дороговизной и сложностью исполнения.

В нашем исследовании мы показали, что легкодоступные лабораторные параметры общего и биохимического анализа крови могут влиять на возникновение внутривентрикулярного рестеноза. Стентирование коронарной артерии по своей сути — это повреждение сосуда, которое запускает воспалительный ответ. Результатом является так называемое “late luminal loss” — позднее уменьшение внутрисосудистого просвета.

Системное воспаление отражается на повышении воспалительных маркеров в крови у пациентов

с рестенозом коронарной артерии. Они включают в себя С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , липопротеин (а), ширину распределения эритроцитов по объему, мочевую кислоту, средний объем тромбоцитов, НЛИ, матриксные металлопротеиназы, компоненты комплемента С3а и С5а и др. [8]. В нашем исследовании мы рассмотрели некоторые из них. На поврежденной артериальной стенке первоначально формируется слой из тромбоцитов и отложений фибрина, затем формируется пристеночный тромб, на месте стентированного сегмента артерии формируется неоинтимальная ткань, инфильтрированная ГМК, лимфоцитами и макрофагами. Моноциты, нейтрофилы, Th1 лимфоциты являются участниками классического воспалительного ответа, который характерен для голометаллического стента, в то время как Th2-лимфоциты и эозинофилы вовлечены в патологический процесс в стенте с лекарственным покрытием [9].

Исследователями было проведено сравнение количества эозинофилов и моноцитов периферической крови в группе пациентов с рестенозов и контрольной группе, однако значимых различий выявить не удалось [10].

Рядом авторов были предприняты попытки доказать влияние системной воспалительной реакции на стентирование коронарной артерии использованием ряда клеточных индексов — НЛИ, ТЛИ, моноциты/ЛПВП, которые являются простыми и дешевыми расчётными показателями.

В ретроспективном исследовании, куда было включено 624 пациента, перенесших стентирование коронарной артерии металлическим стентом, с диагнозами стабильной и нестабильной стенокардии был проведен расчет НЛИ перед процедурой чрескожного коронарного вмешательства. По результатам исследования данный индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов оказался сильным независимым предиктором рестеноза коронарной артерии после стентирования голометаллическим стентом [3].

Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) — маркер, отражающий различный размер эритроцитов, циркулирующих в крови, является показателем общего анализа крови [11]. Таким образом, увеличенный уровень RDW указывает на большую неоднородность размеров эритроцитов в периферической крови. Точный механизм взаимоотношений между RDW и сердечно-сосудистыми заболеваниями неизвестен, однако выдвигается несколько гипотез. Одна из основных гипотез в том, что воспалительные цитокины подавляют созревание эритроцитов в костном мозге и их незрелые формы выходят в периферическую кровь. Таким образом, многие авторы причисляют RDW к одному из маркеров воспаления. Lippi G, et al. продемонстрировали корреляцию между RDW и такими воспалительными марке-

рами, как СОЭ, вч-СРБ, ФНО- α , ИЛ-6 [12]. В одном из недавних исследований Yildiz A, et al. выявили, что увеличенный RDW имеет значительную прогностическую ценность при развитии рестеноза в непокрытом стенте и может использоваться как инструмент скрининга для определения пациентов в группы низкого и высокого риска возникновения рестеноза [13]. По данным исследований последних лет была доказана тесная связь RDW с прогнозом и отдаленными нежелательными явлениями при сердечно-сосудистых заболеваниях. Существуют данные о соотношении повышенного RDW и ХСН, ОКС и стабильной ИБС. Akin F, et al. также доказали связь RDW и тяжести ИБС [14].

Tanindi A, et al. провели ретроспективное исследование, используя биохимические анализы крови и ангиографические данные 285 пациентов, которым было проведено стентирование стентом с лекарственным покрытием 2 поколения в 2012–2014 гг. Авторы пришли к заключению, что ни один из лабораторных параметров, полученных до процедуры чрескожного вмешательства, не является предиктором рестеноза.

Вклад в поддержание воспалительного статуса и процесса рестенозирования коронарной артерии также вносят такие составляющие сердечно-сосудистого континуума, как сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек [10].

Мы в нашем исследовании подтвердили мнение некоторых авторов, что при широком использовании покрытых стентов сахарный диабет не вносит существенного вклада в увеличение частоты внутривентрикулярного рестеноза [15].

Заключение

Широкое применение стентов с лекарственным покрытием привело к тому, что в последние годы удалось значительно снизить частоту возникновения рестеноза внутри стента коронарной артерии, однако проблема внутривентрикулярного рестеноза полностью все еще не решена. В нашем исследовании было выявлено:

1) Факторами риска возникновения рестенозов коронарных артерий после стентирования являются маркеры хронического воспаления, такие как ширина распределения эритроцитов по объему, средний объем тромбоцита.

2) Риск возникновения рестеноза выше в мужской популяции.

3) В пожилом возрасте риск возникновения рестеноза резко возрастает, однако молодые люди и люди среднего возраста не различаются в плане риска возникновения рестеноза внутри стента.

Ограничения исследования. Главным ограничением исследования является его ретроспективная

природа. У нас не было возможности вмешаться в процесс с целью серийного измерения лабораторных параметров. Также отсутствовала возможность проведения внутрисосудистого УЗИ или оптической когерентной томографии для четкого описания морфологии стентированного сегмента артерии. Еще одним ограничением исследования явилась невоз-

можность проведения всем стентированным пациентам рутинной контрольной коронарной ангиографии в определенные сроки.

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

Литература/References

1. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320-31. doi:10.1093/eurheartj/ehv511.
2. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. The association of red cell distribution width with in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Platelets*. 2015;26:48-52. doi:10.3109/09537104.2014.881990.
3. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110:1405-10. doi:10.1016/j.amjcard.2012.07.003.
4. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol*. 2004;59:391-5. doi:10.2143/AC.59.4.2005204.
5. Yilmaz S, Sen F, Ünal S, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting bare-metal stent restenosis. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(1):39-44. doi:10.3109/14017431.2014.989537.
6. Samko AN, Merkulov EV, Vlasov VM, et al. Restenosis: causes and mechanisms of development with different types of endovascular treatment. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2014;1:5-8. (In Russ.) Самко А.Н., Меркулов Е.В., Власов В.М. и др. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;1:5-8.
7. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Suvorova AA, et al. Gender differens risk factors restenosis of coronary arteries after stenting at patients with obesity. *Modern issues of science and education*. 2012;5:64. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Суворова А.А. и др. Гендерные различия факторов риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;5:64.
8. Gençbay M. Do pre-procedural laboratory parameters predict drug-eluting stent restenosis? *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(5):417-9. doi:10.5543/tkda.2015.71340.
9. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1783-93. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.045.
10. Tanındı A, Ekici B, Töre HF. Do pre-procedural laboratory parameters predict drug-eluting stent restenosis? *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(5):457-64. doi:10.5543/tkda.2015.48275.
11. Demirkol S, Balta S, Celik T, et al. Assessment of the relationship between red cell distribution width and cardiac syndrome X. *Kardiol Pol*. 2013;71:480-4. doi:10.5603/KP.2013.0094.
12. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:353-7.
13. Yildiz A, Tekiner F, Karakurt A, et al. Preprocedural red blood cell distribution width predicts bare metal stent restenosis. *Coron Artery Dis* 2014;25:469-73. doi:10.1097/MCA.0000000000000105.
14. Akin F, Kose N, Ayca B, et al. Relation between red cell distribution width and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. *Angiology* 2013;64:592-6. doi:10.1177/0003319712461931.
15. Iijima R, Ndrepepa G, Mehili J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J* 2007;154:688-93. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.005.

Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели. Промежуточные результаты пилотного исследования

Гогниева Д. Г.¹, Гамилов Т. М.¹, Прямоносоев Р. А.^{1,2}, Василевский Ю. В.¹, Симаков С. С.¹, Лианг Ф.^{1,3}, Терновой С. К.¹, Серова Н. С.¹, Тебенькова Е. С.¹, Синицын Е. А.⁴, Першина Е. С.⁵, Абугов С. А.⁶, Марданян Г. В.⁷, Закрян Н. В.⁸, Киракосян В. Р.⁸, Бетелин В. Б.⁹, Митина Ю. О.¹⁰, Губина А. Ю.¹, Щекочихин Д. Ю.¹, Сыркин А. Л.¹, Копылов Ф. Ю.¹

Цель. Оценка диагностической точности методики неинвазивного определения фракционного резерва кровотока (ФРК) путем построения одномерной гемодинамической модели на основании данных компьютерной томографии коронарных артерий (КТ-КА).

Материал и методы. В исследование было включено 57 пациентов: 16 пациентам КТ-КА выполнялась на 64-срезовом томографе — включены ретроспективно, 41 пациент — проспективно, им КТ-КА выполнялась на 640-срезовом томографе. Полученные КТ-изображения были обработаны специалистами лаборатории математического моделирования, рассчитывались значения неинвазивного ФРК. Ишемия подтверждалась при ФРК <0,80 и исключалась при ФРК ≥0,80. Далее, пациенты проспективной группы госпитализировались с целью инвазивного измерения ФРК в качестве референсного стандарта, при подтверждении наличия ишемии имплантировался стент. Пациенты ретроспективной группы исходно имели данные о показателе инвазивного ФРК.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов языка программирования R (cran-r.project.org). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений ± стандартные отклонения, порядковые переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами в круглых скобках. Для оценки нормальности распределения был использован обобщенный тест Д'Агостино-Пирсона, построен КК-график. Для сравнения методик проведен анализ по Бланду-Альтману и ROC-анализ. Для оценки степени корреляции использовался критерий Пирсона.

Результаты. В ходе обработки данных из исследования были исключены 3 пациента ретроспективной группы и 34 — проспективной группы. Чувствительность методики составила 90,91% (95% ДИ; 58,72-99,77), специфичность — 86,67% (95% ДИ; 59,54-98,34), P<0,05, точность — 88,46 (95% ДИ; 69,85-97,55) — при анализе по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 91,67% (95% ДИ; 61,52-99,79), специфичность — 80% (95% ДИ; 28,36-99,49), (P<0,05); точность 88,24 (95% ДИ; 63,56-98,54).

Заключение. Методика имеет достаточно высокий уровень точности и может быть использована в клинической практике с целью повышения диагностической эффективности КТ-КА.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):60–68

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-60-68>

Ключевые слова: неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока, ишемическая болезнь сердца, компьютерная томография коронарных артерий.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа была поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа Фиу Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003). Средства были направлены на разработку модели и программы для математического моделирования кровотока, часть средств была потрачена на публикацию статей в зарубежных изданиях.

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ Институт вычислительной математики Российской академии наук, Москва, Россия; ³Шанхайский университет транспорта. Шанхай, Китай; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ города Москвы ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗ города Москвы, Москва, Россия; ⁶ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия; ⁷ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия; ⁸ФГБУ Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ (Волын-

ская), Москва, Россия; ⁹ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований РАН, Москва, Россия; ¹⁰АНОО ВО Сколковский институт науки и технологий, Научно-исследовательский центр наук о жизни, Москва, Россия.

Гогниева Д. Г.* — аспирант, ассистент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0451-2009, ResearcherID: Y-7900-2018, Гамилов Т. М. — с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, старший преподаватель кафедры высшей математики, механики и математического моделирования, ORCID: 0000-0002-1914-3859, ResearcherID: K-5849-2013, Прямоносоев Р. А. — м.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, аспирант, ORCID: 0000-0001-8475-3808, ResearcherID: V-5421-2018, Василевский Ю. В. — д.ф-м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0002-4718-1377, ResearcherID: A-6068-2016, Симаков С. С. — к.ф-м.н., с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0003-3406-9623, ResearcherID: A-7619-2013, Лианг Ф. — доктор философии, с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, доцент, н.с. международного объединенного исследовательского центра, ORCID: 0000-0001-5012-486X, ResearcherID: J-3442-2014, Терновой С. К. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии, руководитель отдела томографии института кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК, главный специалист по лучевой диагностике ГМУ Управления делами Президента РФ, ORCID: 0000-0003-4374-1063, ResearcherID: O-2630-2017, Серова Н. С. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета, директор Института электронного медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2975-4431, ResearcherID: P-2100-2017, Тебенькова Е. С. — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4991-675X, ResearcherID: Y-9161-2018, Синицын Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, ResearcherID: A-5417-2016, Першина Е. С. — руководитель Центра лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-3952-6865, ResearcherID: Y-8343-2018, Абугов С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7636-4044, ResearcherID: O-2006-2016, Марданян Г. В. — к.м.н., с.н.с. отделения рентгенохирургических (рентгеноэндоваскулярных) методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-7442-520X, ResearcherID: K-1254-2018, Закрян Н. В. — д.м.н., научный руководитель по сердечно-сосудистой хирургии, руководитель отделения Рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-6632-3211, ResearcherID: Y-8689-2018, Киракосян В. Р. — врач-кардиолог, рентгеноэндоваскулярный хирург отделения Рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8982-2018, ResearcherID: Y-8318-2018, Бетелин В. Б. — д.ф-м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0001-6646-2660, ResearcherID: J-7375-2017, Митина Ю. О. — н.с. автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования, ORCID: 0000-0003-3742-7959, ResearcherID: Y-7930-2018, Губина А. Ю. — ординатор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5206-3191, ResearcherID: Y-7935-2018, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8209-2791, ResearcherID: E-6188-2017, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6452-1222, ResearcherID: N-1789-2017, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, директор института персонализированной медицины научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-5124-6383, ResearcherID: Y-8275-2018.

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

ДИ — доверительный интервал, КА — коронарная артерия, КТ — компьютерная томография, ФК — функциональный класс, ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРКкт — неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 22.12.2018
Рецензия получена 04.02.2019
Принята к публикации 11.02.2019



Noninvasive assessment of the fractional reserve of coronary blood flow with a one-dimensional mathematical model. Preliminary results of the pilot study

Gognieva D. G.¹, Gamilov T. M.¹, Pryamonosov R. A.^{1,2}, Vasilevsky Yu. V.¹, Simakov S. S.¹, Liang F.^{1,3}, Ternovoy S. K.¹, Serova N. S.¹, Tebenkova E. S.¹, Sinitsyn E. A.⁴, Pershina E. S.⁵, Abugov S. A.⁶, Mardanyan G. V.⁷, Zakryan N. V.⁸, Kirakosyan V. R.⁸, Betelin V. B.⁹, Mitina Yu. O.¹⁰, Gubina A. Yu.¹, Shchekochikhin D. Yu.¹, Syркиn A. L.¹, Kopylov F. Yu.¹

Aim. To evaluate the diagnostic accuracy of a noninvasive method of fractional flow reserve (FFR) assessment based on a one-dimensional hemodynamic model build on data obtained from the coronary computed tomography angiography (CCTA). **Material and methods.** The study enrolled 57 patients: 16 of them underwent 64-slice computed tomography — included retrospectively, 34 — prospectively, with a 640-slice CT scan. Specialists from the Laboratory of Mathematical Modeling processed CT images and evaluated noninvasive FFR. Ischemia was confirmed if FFR < 0,80 and disproved if FFR ≥ 0,80. After that the prospective group of patients was hospitalized for invasive FFR assessment as a reference standard; if ischemia was proved, patients underwent stent implantation. In the retrospective group, patients already had invasive FFR values estimated.

Statistical analysis was performed using R programming language packages (cran-r.project.com). Continuous variables are presented as mean values ± standard deviations, order variables are presented as medians with interquartile ranges in parentheses. We used the D'Agostino-Pearson omnibus test for the assessment of normality of distribution; a Q-Q Plot was also constructed. We performed the Bland-Altman analysis and ROC-analysis for comparison of these two methods, and the Pearson's chi-squared to assess the degree of correlation.

Results. During data processing, 3 patients of the retrospective and 34 patients of the prospective group were excluded from the study. The sensitivity of our method was 90,91% (95% CI; 58,72-99,77), specificity — 86,67% (95% CI; 59,54-98,34), P < 0,05, accuracy — 88,46 (95% CI; 69,85-97,55) — in per-vessel analysis. In per-patient analysis, the sensitivity was 91,67% (95% CI; 61,52-99,79), specificity — 80% (95% CI; 28,36-99,49), (P < 0,05); accuracy 88,24 (95% CI; 63,56-98,54).

Conclusion. Our method has quite a high accuracy and can be successfully used in clinical practice in order to enhance the diagnostic efficiency of the CCTA.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):60–68

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-60-68>

Key words: noninvasive assessment of the fractional flow reserve, coronary artery disease, coronary computed tomography angiography.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was supported by RFBR grants 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, Phiyu Liang's work was supported by the National Natural Science

Foundation of China (grant № 81611530715, 11832003). The funds were used to develop a model and a program for mathematical modeling of blood flow, part of the funds was spent on publishing articles in foreign publications.

¹ M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ² Institute of Numerical Mathematics, Moscow, Russia; ³ Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China; ⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ⁵ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia; ⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; ⁷ B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia; ⁸ Clinical hospital № 1 (Volyn), Moscow, Russia; ⁹ Scientific Research Institute of System Analysis, Moscow, Russia; ¹⁰ Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia.

Gognieva D. G. ORCID: 0000-0002-0451-2009, ResearcherID: Y-7900-2018, Gamilov T. M. ORCID: 0000-0002-1914-3859, ResearcherID: K-5849-2013, Pryamonosov R. A. ORCID: 0000-0001-8475-3808, ResearcherID: V-5421-2018, Vasilevsky Yu. V. ORCID: 0000-0002-4718-1377, ResearcherID: A-6068-2016, Simakov S. S. ORCID: 0000-0003-3406-9623; ResearcherID: A-7619-2013, Liang F. ORCID: 0000-0001-5012-486X, ResearcherID: J-3442-2014, Ternovoy S. K. ORCID: 0000-0003-4374-1063, ResearcherID: O-2630-2017, Serova N. S. ORCID: 0000-0003-2975-4431, ResearcherID: P-2100-2017, Tebenkova E. S. ORCID: 0000-0003-4991-675X, ResearcherID: Y-9161-2018, Sinitsyn E. A. ORCID: 0000-0002-5649-2193, ResearcherID: A-5417-2016, Pershina E. S. ORCID: 0000-0002-3952-6865, ResearcherID: Y-8343-2018, Abugov S. A. ORCID: 0000-0001-7636-4044, ResearcherID: O-2006-2016, Mardanyan G. V. ORCID: 0000-0002-7442-520X, ResearcherID: K-1254-2018, Zakryan N. V. ORCID: 0000-0002-6632-3211, ResearcherID: Y-8689-2018, Kirakosyan V. R. ORCID: 0000-0001-8982-2018, ResearcherID: Y-8318-2018, Betelin V. B. ORCID: 0000-0001-6646-2660, ResearcherID: J-7375-2017, Mitina Yu. O. ORCID: 0000-0003-3742-7959, ResearcherID: Y-7930-2018, Gubina A. Yu. ORCID: 0000-0001-5206-3191, ResearcherID: Y-7935-2018, Shchekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, ResearcherID: E-6188-2017, Syркиn A. L. ORCID: 0000-0002-6452-1222, ResearcherID: N-1789-2017, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383, ResearcherID: Y-8275-2018.

Received: 22.12.2018 **Revision Received:** 04.02.2019 **Accepted:** 11.02.2019

Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока (ФРКкт) является высокоинформативным диагностическим инструментом, позволяющим получить информацию не только об анатомическом строении коронарных артерий (КА), локализации стенотических поражений, но и о функциональной значимости каждого из них. Особенно перспективным представляется применение данного подхода у пациентов, имеющих пограничные стенозы, и у тех, у кого по тем или иным причинам не может быть выполнен тест с нагрузкой либо его результат является неинформативным.

В основе методики лежит построение персонифицированной вычислительной модели коронарного кровотока на основании данных, полученных в ходе компьютерной томографии (КТ), выполненной по стандартному протоколу, с последующим численным расчетом значения фракционного резерва на основе данных персонифицированного математического моделирования [1, 2].

На сегодняшний день единственной организацией, получившей одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и официально осуществляющей

данную процедуру, является HeartFlow Inc. С их участием были выполнены все наиболее крупные исследования, доказавшие высокую диагностическую точность методики и высокий уровень корреляции с показателями инвазивного измерения фракционного резерва [3-6]. Процедура вычисления компании HeartFlow Inc. включает построение трехмерной математической модели коронарного кровотока вручную и требует использования компьютеров высокой мощности. При этом на обработку данных может затрачиваться более 8 часов, что не позволяет использовать методику в случае неотложных состояний. Стоимость анализа данных одного пациента может составлять до 1500 долларов [7].

Существует и иной алгоритм, предложенный компанией Siemens Healthineers, на данный момент проходящий исследование и не применяющийся в коммерческих целях. Данный алгоритм подразумевает вычисление фракционного резерва кровотока путем как трехмерного, так и одномерного моделирования. При этом непораженные участки моделируются с помощью одномерной модели, а для участков со стенозами вручную выстраивается трёхмерная модель. Это значительно упрощает процесс и сокращает время обработки данных [7]. Подобный подход также доказал свою эффективность, однако исследования проводились на меньшей выборке пациентов [7].

В России до недавнего времени методика неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока не применялась. В 2015г специалистами Института Вычислительной Математики РАН совместно с исследователями Сеченовского Университета впервые в мировой практике был предложен полностью автоматизированный алгоритм неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока с помощью построения одномерной математической модели [1, 2]. На данный момент методика проходит этап апробации в клинических условиях.

В приведенной ниже статье описаны промежуточные результаты исследования, направленного на определение диагностической точности предложенной методики и степени корреляции данных, полученных неинвазивно, с данными инвазивного измерения фракционного резерва кровотока, предложенного в качестве референсного стандарта.

Материал и методы

Данное пилотное исследование подразумевало выполнение двух основных этапов. Первый этап включал ретроспективную оценку данных компьютерной томографии-ангиографии 16 пациентов, которым исследование выполнялось на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе (Discovery 850, GE, USA), с минимальной толщиной среза 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 сек). Нативная и артериальная фазы выполня-

лась с проспективной электрокардиографической синхронизацией. Через периферический венозный катетер (размер 18 и 20 G, в зависимости от веса пациента) с помощью автоматического шприца болюсно вводились последовательно йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат (Йопамидол, 370 мг/мл, Санохемия Фармацевтика АГ, Австрия) в дозе из расчёта 1 мл на кг массы тела и 100 мл физиологического раствора со скоростью 5 мл/сек. В имеющихся ретроспективных данных отсутствует информация о кальциевом индексе каждого пациента, однако известно, что в выборку не включались данные пациентов с индексом Агатстона выше 400 Ед.

На втором этапе производилось проспективное включение пациентов, описывающих клинику стенокардии II-III функциональных классов (ФК), имевших положительные, сомнительные и неинформативные результаты теста с физической нагрузкой либо противопоказания к его выполнению. Также в исследование включались пациенты с диагностированной по данным электрокардиографии (ЭКГ)/суточного мониторирования ЭКГ безболевой ишемией миокарда. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Пациенты были проинформированы о предполагаемом обследовании, получено их добровольное согласие.

Критериями не включения в исследование являлись: перенесенные операции на сердце в анамнезе (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца и т.д.), нарушения ритма сердца (длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, атрио-вентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), недостаточность кровообращения III-IV ФК по Нью-Йоркской классификации, острый коронарный синдром, наличие фрагментированного или флотирующего тромба в просвете артерий, <3 мес. с момента перенесенного нарушения мозгового кровообращения, почечная недостаточность с уровнем креатинина более 150 мкмоль/л, индекс массы тела 35 кг/м² и более, аллергия на йодсодержащие контрастные вещества, непереносимость β-адреноблокаторов и нитропрепаратов, психические заболевания, беременность, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний с ожидаемой продолжительностью жизни <2 лет.

Вышеописанным критериям соответствовал 41 пациент, они были направлены на дальнейшее обследование, включавшее выполнение компьютерной томографии на 640-срезовом томографе Aquilion ONE (Toshiba, Japan) по стандартному протоколу. С минимальной толщиной среза — 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 с). Исследование проводилось согласно стандартному протоколу в нативную и артериальную фазы. Нативная фаза

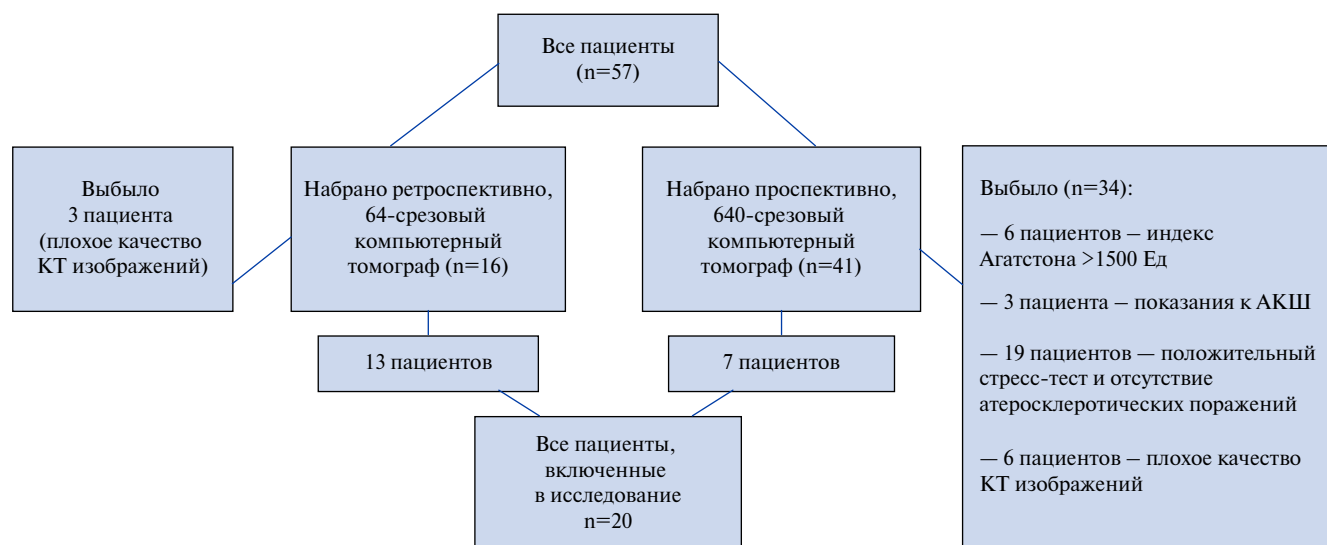


Рис. 1. Пациенты, включенные в исследование.

выполнялась с проспективной ЭКГ-синхронизацией для подсчета кальциевого индекса. При выполнении артериальной фазы использовалась ретроспективная ЭКГ-синхронизация. Через периферический венозный катетер (размер 18 и 20 G, в зависимости от веса пациента) с помощью автоматического шприца болюсно вводились последовательно йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат “Йопромид 370” в дозе из расчёта 1 мл на кг массы тела и 100 мл физиологического раствора со скоростью 4,5 мл/с. При достижении рентгеновской плотности в нисходящей аорте 220 HU автоматически начиналась артериальная фаза исследования.

Средняя эффективная доза облучения составила 10-15 мЗв как для ретроспективной, так и для проспективной групп.

С целью повышения качества визуализации пациентам обеих групп, не имевшим признаков выраженной гипотонии (артериальное давление не ниже 110/70 мм рт.ст.), назначался сублингвальный прием нитроглицерина в дозе 0,5 мг за 5 мин до исследования, что обеспечивало необходимый уровень вазодилатации.

Из исследования были исключены 6 пациентов с индексом Агатстона более 1500 Ед, 3 пациента с выявленными по данным КТ-ангиографии показаниями к проведению операции аортокоронарного шунтирования, 19 пациентов, имевших положительный результат стресс-ЭКГ теста, у которых по данным КТ-ангиографии коронарных сосудов атеросклеротическое поражение выявлено не было, и те, у кого в связи с плохим качеством КТ изображений анализ данных был невозможен — 6 человек. Таким образом, в проспективную группу было набрано 7 человек (рис. 1).

Для последующей обработки и построения математической модели с вычислением показателя фрак-

ционного резерва кровотока (ФРК) данные всех пациентов (n=20) были переданы на обработку в лабораторию математического моделирования в биомедицине Сеченовского университета. Расчеты выполнялись слепо, специалистам лаборатории математического моделирования не были доступны данные инвазивного измерения. В ходе обработки 3 пациента ретроспективной группы были исключены из исследования в связи с плохим качеством КТ изображений и невозможностью построения модели (рис. 1). Далее производилось сравнение полученных показателей с уже имевшимися значениями инвазивного измерения фракционного резерва кровотока.

Наличие ишемии подтверждалось при наличии хотя бы одного стеноза крупной коронарной артерии, для которого ФРК оказывался <0,80. Аналогично ишемия исключалась, если ни один из стенозов не соответствовал ФРК <0,80.

Следует отметить, что в ретроспективной группе пациентов у нас имелся минимальный набор входных данных, включавший пол и возраст, рост, вес пациента, а также данные о наличии либо отсутствии клиники стенокардии, а также степени выраженности симптомов. Это, несомненно, повлияло на качество измерения, что будет подробнее описано ниже.

Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1а, б и с.

Процесс обработки данных. Процесс численного расчета значения фракционного резерва кровотока в лаборатории математического моделирования включал следующие основные этапы:

1. Компьютерную обработку данных КТ: реконструкция трехмерной структуры коронарного русла, реконструкция осредненной одномерной структуры коронарного русла с помощью алгоритмов сегмента-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Параметр	А, Ретроспективная группа (n=13)	В, Проспективная группа (n=7)	С, Общая группа пациентов (n=20)
Возраст (лет)	61,07±9,7	64,6±7,5	62,3±9,0
Мужчины n (%)	9 (69%)	5 (71%)	14 (70%)
Рост (см)	170±2,14	172±2,42	171±1,57
Вес (кг)	86,69±2,64	71,71±5,21	81,45±2,89
Индекс массы тела (кг/м ²)	30,02±0,83	24,06±1,72	27,96±1,00
Курение, n (%)	0	–	–
Сахарный диабет, n (%)	–	0	0
Артериальная гипертензия*	–	7 (100%)	–
Наличие клиники стенокардии	13	6 (85,71%)	19 (100%)
Положительный результат стресс теста	–	3 (42,86%)	–
Сомнительный результат стресс теста	–	1 (14,29%)	–
Стресс тест не выполнялся в связи с наличием противопоказаний	–	3 (42,86%)	–
Кальциевый индекс (Ед)		247±181,1	
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.) [†]	135±3,00	135±2,64	135±2,07
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.) [§]	86,15±1,34	82,86±1,99	85±1,12
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	64,92±0,68	63,86±1,19	64,55±0,58

Примечание: А. Характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования (n=13); В. Характеристика пациентов, включенных в проспективный этап исследования (n=7). С. Общая характеристика всех пациентов (n=20). Среднее ± стандартное отклонение или частота (%). * — артериальная гипертензия диагностировалась при выявлении повышения артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст. при не менее чем двукратном амбулаторном измерении, [†] — систолическое артериальное давление, измеренное в момент выполнения КТ-ангиографии, [§] — диастолическое артериальное давление, измеренное в момент выполнения КТ-ангиографии, ^{||} — частота сердечных сокращений, измеренная в момент выполнения КТ-ангиографии.

ции [8]. КТ снимки обрабатывались в следующей последовательности:

- предобработка — на данном этапе при необходимости удалялись первые несколько срезов с суженной областью видимости и затемнялись сосуды легких с помощью математической морфологии;

- сегментация аорты, поиск точек устья и сегментация коронарных артерий — на данном этапе производилось получение трехмерных областей аорты и коронарных артерий;

- скелетонизация артерий — из трехмерной области сосудов выделялись их центральные линии;

- построение графа артерий — производилось построение графа, содержащего информацию о топологии сети сосудов, диаметрах и длинах сосудов, места расчета виртуального ФРК помечались отдельными ребрами графа с соответствующими модифицированными диаметрами.

2. Персонализацию модели коронарного кровотока: задание параметров модели (коэффициент эластичности сосудов, артериальное давление, частота сердечных сокращений, степень окклюзии в области стенозов) на основе данных истории болезни и принадлежности пациента к статистическим группам (возраст, употребление алкоголя и курение, индекс массы тела).

3. Математическое моделирование гемодинамических показателей коронарного кровотока с помощью одномерной сетевой динамической модели гемодинамики. С помощью моделирования рассчитывались

средняя линейная скорость кровотока и давление во всех коронарных сосудах, подвергшихся реконструкции на этапе сегментации.

4. На основе данных, полученных при математическом моделировании, вычислялся коэффициент фракционного резерва коронарного кровотока.

Инвазивное определение фракционного резерва кровотока в качестве референсного стандарта. В качестве референсного стандарта выполняется инвазивное определение показателя фракционного резерва кровотока. Время от выполнения КТ-ангиографического исследования до госпитализации пациента в рентгенохирургическое отделение не превышало срока в 2 мес. Для инвазивного измерения ФРК использовалась консоль Volcano S5 (Volcano corporation, США) и внутрисосудистые проводники (0,014") с датчиками для измерения интракоронарного давления PrimeWire (Volcano corporation, США). Проводник с датчиком подключался к соответствующему интерфейсу (RadiAnalyzer™ Xpress Measurement System (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, США) или ComboMap® Pressure and Flow System (Volcano Corporation, San Diego, CA, США)). В устье коронарной артерии устанавливался диагностический или направляющий катетер размером 6 F. Для достижения коронарной вазодилатации интракоронарно вводилось 250 мкг нитроглицерина. После введения нитроглицерина датчик давления присоединялся к коннектору консоли S5, автоматически обнулялся и вводился в орга-

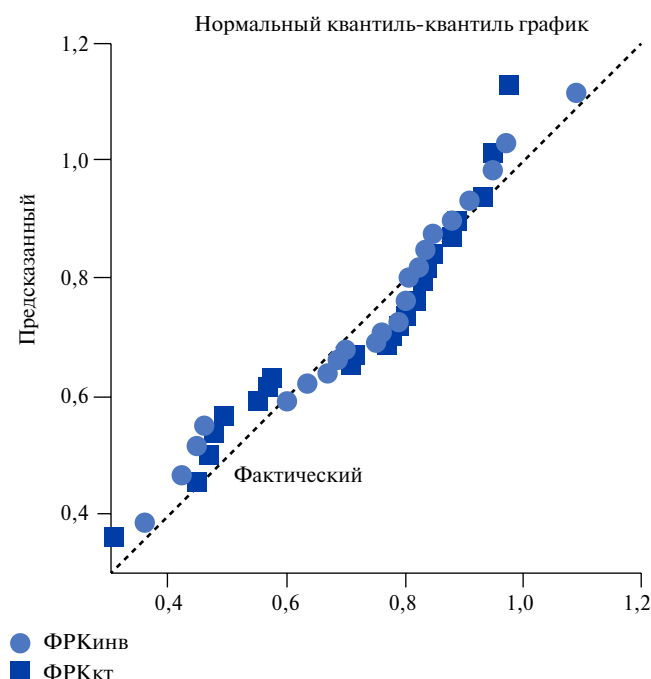


Рис. 2. Квантиль-квантиль график соответствия реального распределения идеальному.

Сокращения: ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРК_{кт} — неинвазивный фракционный резерв кровотока.

низм пациента. Датчик располагался непосредственно у выхода из направляющего катетера, после чего проводилась нормализация давлений в аорте и на внутрисосудистом датчике. Далее датчик давления заводился не менее чем на 2 см дистальнее целевого стеноза. Максимальная гиперемия достигалась путем интракоронарного введения папаверина. Для левой коронарной артерии доза папаверина составляла 20 мг, для правой коронарной артерии — 12 мг. После этого выполнялось измерение ФРК.

При выявлении функционально значимых стенозов (ФРК < 0,80) пациентам выполнялась операция стентирования коронарной артерии стентами с лекарственным покрытием. После выполнения операции стентирования величина ФРК должна была быть не менее 0,94.

Также производился расчет среднего времени, затраченного на обработку данных.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием специализированных статистических пакетов языка программирования R (cran.r-project.org). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартные отклонения, порядковые переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами в круглых скобках. Значения $P < 0,05$ рассматривались нами как статистически значимые. Для оценки нормальности распределения был использован обобщенный тест Д'Агостино-Пирсона. Также дополнительно был построен квантиль-квантиль график.

В качестве референсного стандарта использовалось значение ФРК < 0,80. Аналогичное значение ФРК по данным нашего алгоритма использовалось для оценки чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости. Наличие ишемии подтверждалось при наличии хотя бы одного стеноза крупной КА, для которого ФРК соответствовал < 0,80. Аналогично ишемия исключалась, если ни один из стенозов КА не соответствовал ФРК < 0,80. Те же условия применялись и в отношении ФРК, оцениваемого по данным КТ.

Оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости проводилась отдельно для пациентов и для сосудов, при этом сначала производился расчет по ретроспективным данным, полученным на 64-срезовом томографе (первая группа пациентов, $n=13$), затем по проспективным данным, полученным на 640-срезовом томографе (вторая группа пациентов, $n=7$) и общий расчет на обе группы ($n=20$).

Для сравнения методик также был проведен анализ по Бланду-Альтману, а также ROC-анализ.

Учитывая нормальность распределения, для оценки степени корреляции между эталоном и нашей методикой мы использовали критерий Пирсона.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Согласно критерию Д'Агостино-Пирсона, данные обеих групп ("ФРК_{инв}" и "ФРК_{кт}") соответствуют нормальному распределению. Дополнительно была выполнена проверка распределения данных с помощью построения квантиль-квантиль графика (рис. 2).

Согласно полученным данным, чувствительность методики для ретроспективного набора данных, полученных с помощью 64-срезового компьютерного томографа составила 87,5% (95% ДИ; 52,9-99,3), специфичность — 66,6% (95% ДИ; 35,4-87,9), $P < 0,05$; прогностическая ценность положительного результата — 70% (95% ДИ; 39,6-89,2), прогностическая ценность отрицательного результата — 85,7% (95% ДИ; 48,6-99,2); отношение правдоподобия — 2,6 — анализ по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 87,5% (95% ДИ; 52,9-99,3), специфичность — 60% (95% ДИ; 23-92,8), ($P > 0,05$); прогностическая ценность положительного результата — 77,7% (95% ДИ; 45,2-96), прогностическая ценность отрицательного результата — 75% (95% ДИ; 30-98,7); отношение правдоподобия — 2,2. Чувстви-

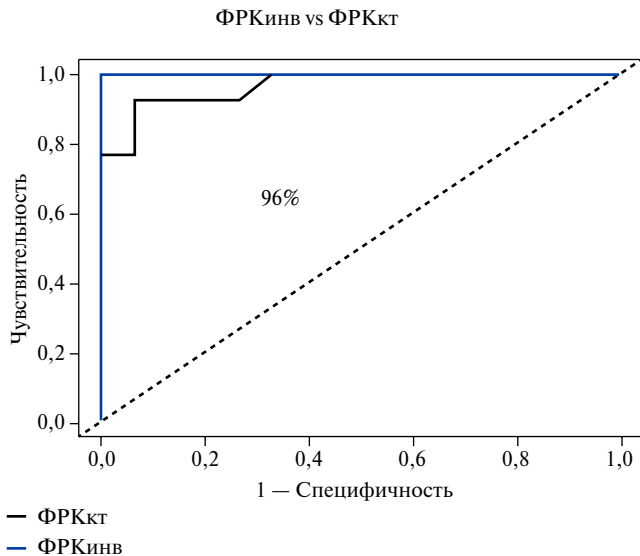


Рис. 3. ROC-анализ на всех пациентов (n=20).

Примечание: кривые чувствительности и специфичности: ФРК vs ФРКкт (по сосудам). $P = 0,7869$.

Сокращения: ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРКкт — неинвазивный фракционный резерв кровотока.

тельность методики для проспективного набора данных, полученных с помощью 640-срезового компьютерного томографа, составила 100% (95% ДИ; 43,8-100), специфичность — 88,8% (95% ДИ; 56,5-99,4), $P < 0,05$; прогностическая ценность положительного результата — 75% (95% ДИ; 30-98,7), прогностическая ценность отрицательного результата — 100% (95% ДИ; 67,5-100); отношение правдоподобия — 9 — при анализе по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 100% (95% ДИ; 43,8-100), специфичность — 100% (95% ДИ; 51-100), ($P < 0,05$); прогностическая ценность положительного результата — 100% (95% ДИ; 43,8-100), прогностическая ценность отрицательного результата — 100% (95% ДИ; 51-100).

Для общего набора данных (n=20) чувствительность методики составила 90,91% (95% ДИ; 58,72-99,77), специфичность — 86,67% (95% ДИ; 59,54-98,34), $P < 0,05$; отношение правдоподобия для положительного результата — 6,82 (95% ДИ; 1,85-25,11), отношение правдоподобия для отрицательного результата — 0,10 (95% ДИ; 0,02-0,69); прогностическая ценность положительного результата — 83,33% (95% ДИ; 57,59-94,85), прогностическая ценность отрицательного результата — 92,86% (95% ДИ; 66,50-98,84), точность 88,46% (95% ДИ; 69,85-97,55) — при анализе по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 91,67% (95% ДИ; 61,52-99,79), специфичность — 80% (95% ДИ; 28,36-99,49), ($P < 0,05$); отношение правдоподобия для положительного результата — 4,58 (95% ДИ; 0,79-26,68), отношение правдоподобия для отрицательного результата — 0,10 (95% ДИ; 0,02-0,72); прогностическая ценность положительного результата — 91,67% (95% ДИ; 65,40-

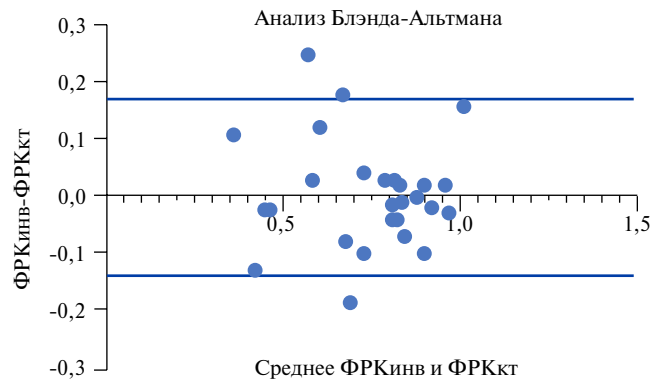


Рис. 4. Средняя разность измерений составила: $0,003929 \pm 0,09488$.

Сокращения: ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРКкт — неинвазивный фракционный резерв кровотока.

98,46), прогностическая ценность отрицательного результата — 80% (95% ДИ; 63,56-98,54); точность — 88,24 (95% ДИ; 63,56-98,54) (рис. 3).

Средняя разность измерений и пределы согласованности были оценены с помощью анализа Блэнда-Альтмана (рис. 4).

Коэффициент корреляции Пирсона между значениями вычисленного ФРК и ФРК, измеренного инвазивно, составил 0,86 (95% ДИ; 0,71-0,93), $P < 0,0001$.

Время, затраченное на автоматическую сегментацию и подготовку графа сосудов, для одного набора данных составляло около 2 мин. В каждом случае время обработки зависело от количества срезов. При значительном отклике расстояния между срезами и разрешением пикселя на срезе данные прореживались для обеспечения квазikuбического размера вокселя. Типичное число срезов на входе обработки изображений было около 280-300.

Среднее время расчета ФРКкт для одного пациента составило около 16 мин, при этом для группы 64-срезового КТ оно составило 13 мин, а для 640-срезового КТ — 25 мин. Различия объясняются более сложной и подробной структурой сети сосудов, получаемой из 640-срезового КТ. Эти данные не включают в себя двух пациентов 640-срезового КТ и одного пациента 64-срезового КТ, для которых понадобилась ручная обработка в связи с попаданием венозных участков в сегментацию. Расчеты выполнялись на персональном компьютере с процессором с тактовой частотой в 2 ГГц и 6 ГБ оперативной памяти.

Обсуждение

Следует отметить, что пороговое значение ФРК 0,80, используемое для диагностики ишемии, является недостаточно точным. Как было продемонстрировано с помощью математического моделирования, для коронарных артерий различного диаметра использование данного значения может приводить как к ложноположительным, так и ложноотрица-

тельным заключениям [1]. Сердечный выброс и частота сердечных сокращений также являются параметрами, обуславливающими значение ФРК [9]. Таким образом, для более точной оценки следует учитывать возможную вариабельность данного показателя, что осуществимо при использовании пациент-специфического математического моделирования.

Следует отметить, что для представленной ретроспективной группы уже производился расчет ФРК_{кт} в компании HeartFlow Inc., результаты описаны в работе отечественных авторов [10]. Сравнение данных, полученных при помощи трехмерной модели, с нашими данными представляет большой интерес и скорее всего будет рассмотрено в последующих публикациях.

Согласно нашему исследованию обработка данных, полученных при помощи 640-срезового томографа, в подавляющем большинстве случаев может быть выполнена с применением только автоматизированного алгоритма, без мануальной доработки. Однако, в связи с ограниченным количеством подобных диагностических аппаратов даже на территории Москвы, мы выделили отдельную ретроспективную группу пациентов, которым КТ коронарных артерий выполнялось на 64-срезовом томографе.

При этом в ходе обработки данных возникали определенные трудности. Во-первых, невозможность сегментации участков артерий, не наполненных контрастом. В этих случаях при построении графа сосудов эти участки заменялись прямолинейными ребрами. Во-вторых, наличие контраста в венах добавляло в сегментацию участки вен. Ребра графа сосудов, отвечающие венозным участкам, удалялись перед расчетом ФРК в ручном режиме. Несмотря на то, что снимки, полученные на 640-срезовом томографе, несут больше информации, чем 64-срезовые, наиболее серьезным фактором являлась фаза контрастирования, как было показано в [15]. Также, как уже было указано выше, у некоторых пациентов не было информации по ряду гемодинамических показателей, что несколько снижало точность расчетов.

Среди пациентов ретроспективной группы у двух имелись критические различия при сравнении вычисленного и измеренного ФРК, способные повлиять на тактику ведения, еще в трех случаях имелось значительное различие в показателях, не повлиявшее на тактику.

У пациента № 1 значение ФРК_{кт} составило 0,83, при инвазивном контроле было получено значение 0,79. У пациента № 2 ФРК_{кт} был равен 0,77, при этом показатель инвазивного контроля составил 0,8. Отклонение не являлось значительным, но было достаточным для переступания через пороговое значение. Наличие информации о давлении и режиме работы сердца способно увеличить точность ФРК_{кт},

но даже при наличии максимально точной информации о пациенте нельзя гарантировать, что не будет происходить переступания через пороговое значение. Одним из выходов является вычисление ФРК_{кт} с доверительным интервалом путем варьирования неизвестных или трудноопределяемых параметров (длина стеноза, место измерения ФРК). Это потребует дополнительных вычислительных затрат и увеличит время обработки каждого пациента, но позволит увеличить точность диагноза.

У пациентов № 3 (ФРК_{кт} 0,45 против ФРК 0,7), № 4 (ФРК_{кт} 0,79 против ФРК 0,7) были просегментированы контрастированные участки вен, что могло повлиять на результат, а также требовало ручной доработки графа сосудов.

У пациента № 4 (ФРК_{кт} 0,58 против ФРК 0,76) имелся выраженный 80% стеноз с гипотетически сложной трехмерной геометрией, которая могла не воспроизвестись 1D-моделью. В случае сильного стеноза сложной формы одномерная модель плохо подходит для описания характера течения крови, поэтому при низких значениях ФРК часто наблюдаются значительные отклонения ФРК_{кт} от измеренного ФРК. Данный недостаток не является критическим, т.к. даже при низкой точности ФРК_{кт} не переходит через пороговое значение, если измеренное ФРК меньше 0,6. Возможно, у пациента также были проблемы с капиллярами в данной области, что повысило измеренный ФРК. При вычислении ФРК_{кт} мы предполагали, что у пациента не было заболевания микроциркуляторного русла.

Сравнение результатов нашего исследования с работами по неинвазивному расчету фракционного резерва кровотока представлено в таблице 2.

Нами получены обнадеживающие результаты, однако методика требует дальнейшего изучения в условиях клиники на большей выборке пациентов.

Численный анализ случая многососудистого поражения с двумя последовательными стенозами [1] показал, что формула расчета ФРК для оценки функциональной значимости каждого из них должна быть существенно модифицирована. Более сложные случаи расположения стенозов в соседних ветвях до настоящего времени, по всей видимости, не рассматривались. Однако очевидно, что и в них формула расчета ФРК должна быть пересмотрена. Основной проблемой корректного расчета ФРК при многососудистом поражении на основе инвазивных измерений является невозможность создания условий гиперемии в отдельном сосуде. Измерения при этом проводятся при одновременной дилатации всех сосудов коронарного русла, что препятствует корректной оценке каждого из стенозов независимо друг от друга. Подход, основанный на математическом моделировании, позволяет преодолеть эти трудности. Однако для этого требуется его дальнейшее развитие и сопоставление с клиническими данными.

Таблица 2

Результаты основных исследований по неинвазивному определению ФРК (по сосудам)

Наименование исследования, авторы	Количество сосудов (n)	Точность	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность отрицательного результата	Прогностическая ценность положительного результата	Площадь под ROC кривой
DISCOVER-FLOW Koo, et al. [3]	159	84,3% (77,7-90,0)	87,9% (76,7-95,0)	82,2% (73,3-89,1)	92,2% (84,6-96,8)	73,9% (61,9-83,7)	0,90
De-FACTO Min, et al. [4]	408	–	80% (73-86)	61% (54-67)	–	–	–
NXT Norgaard, et al. [5]	484	86% (83-89)	84% (75-89)	86% (82-89)	95% (93-97)	61% (53-69)	0,93 (0,91-0,95)
Coenen, et al. [11]	189	74,6% (68,4-80,8)	87,5% (78,2-93,8)	65,1% (55,4-74)	87,7% (78,5-93,9)	64,8% (55,0-73,8)	0,83
Renker, et al. [12]	67	–	85% (62-97)	85% (72-94)	93% (81-98)	71% (49-87)	0,92
Kruk, et al. [13]	96	74% (н/д)	76% (н/д)	72% (н/д)	80% (н/д)	67% (н/д)	0,83 (0,75-0,90)
Yang, et al. [14]	138	81% (74-88)	87% (75-94)	77% (66-85)	90% (80-96)	71% (58-81)	0,89 (84-95)
Наше исследование	29	88,46% (69,85-97,55)	90,91% (58,72-99,77)	86,67% (59,54-98,34)	92,86% (66,50-98,84)	91,67% (65,40-98,46)	0,96

Примечание: Н/д — нет данных.

Заключение

Промежуточные результаты проведенного пилотного исследования показывают, что методика имеет достаточно высокий уровень точности и может быть использована в реальной клинической практике с целью повышения диагностической эффективности рутинной компьютерной томографии коронарных артерий. Дальнейшие исследования должны способствовать усовершенствованию алгоритмов, что позволит повысить диагностическую эффективность и сократить время на обработку данных.

Финансирование.

Работа была поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа Фию Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003). Средства были направлены на разработку модели и программы для математического моделирования кровотока, часть средств была потрачена на публикацию статей в зарубежных изданиях.

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

Литература/References

- Simakov SS, Gamilov TM, Kopylov PhYu, et al. Evaluation of the hemodynamic significance of stenosis in multiple lesions of the coronary vessels using mathematical modeling. Bull Exp Biol Med. 2016;162(7):128-32. doi:10.1007/s10517-016-3558-0.
- Gognieva D, Gamilov T, Pryamonosov R, et al. One-Dimensional Mathematical Model-Based Automated Assessment of Fractional Flow Reserve in a Patient with Silent Myocardial Ischemia. Am J Case Rep. 2018;19:724-8. doi:10.12659/AJCR.908449.
- Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms. Results From the Prospective Multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. J Am Coll Cardiol. 2011;19:1889-997. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066.
- Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography. JAMA. 2012;12:1237-45. doi:10.1001/2012.jama.11274.
- Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. The NXT Trial Study Group. Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease. The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps. J Am Coll Cardiol. 2014;12:1145-55. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043.
- Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients with Suspected Coronary Disease. The PLATFORM Study. J Am Coll Cardiol. 2016;5:435-45. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.057.
- Benton MS, Tesche Ch, De Cecco NC, et al. Noninvasive Derivation of Fractional Flow Reserve From Coronary Computed Tomographic Angiography. A Review. Thorac Imaging. 2017;00(00). doi:10.1097/RTI.0000000000000289.
- Lu TM, Ferencik M, Roberts SR, et al. Noninvasive FFR Derived From Coronary CT Angiography. ACC: Cardiovascular Imaging. 2017 Apr; 2254. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.024.
- Gamilov T, Simakov S, Kopylov Ph. Computational simulations of fractional flow reserve variability. Lecture Notes in Computational Science and Engineering. 2016;112:499-507. doi:10.1109/EMBC.2013.6610393.
- Pershina ES, Sinitsin VE, Merschina EA, et al. Non-invasive FFR derived from standard acquired coronary computed tomography angiography (CTA) datasets (FFRCT) for the diagnosis of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (CAD): first data of clinical use. Comparison with invasive measurement. Medical Visualization. 2018;(2):47-55. (In Russ.) Першина Е. С., Синицын В. Е., Мершина Е. А. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным компьютерной томографии: первые результаты клинического применения. Сравнение с данными инвазивного измерения. Медицинская визуализация. 2018;(2):47-55. doi:10.24835/1607-0763-2018-2-47-55.
- Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. Radiology. 2015;274:674-83. doi:10.1148/radiol.14140992.
- Renker M, Schoepf UJ, Wang R, et al. Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve. Am J Cardiol. 2014;114:1303-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.064.
- Kruk M, Wardziak L, Demkow M, et al. Workstation-based calculation of CTA-based FFR for intermediate stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:690-9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.019.
- Yang DH, Kim YH, Roh JH, et al. Diagnostic performance of on-site CT-derived fractional flow reserve versus CT perfusion. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:432-40. doi:10.1093/ehjci/jew094.
- Danilov A, Ivanov Yu, Pryamonosov R, Vassilevskiy Yu. Methods of Graph Network Reconstruction in Personalized Medicine. Int J Numer Method Biomed Eng. 2015; doi:10.1002/cnm.2754.

Возможности магнитно-резонансной томографии в прогнозировании восстановления критического снижения сократительной функции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда

Крюков Н. А., Рыжков А. В., Сухова И. В., Ананьевская П. В., Фокин В. А., Гордеев М. Л.

Цель. Выявить критерии обратимости структурных изменений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации на основании анализа данных, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Материал и методы. Исследованы отдаленные результаты хирургического лечения 53 пациентов с критическим снижением сократительной функции левого желудочка (фракция выброса менее 30%), перенесших операцию коронарного шунтирования. Всем пациентам до операции выполнялись МРТ сердца и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Непосредственные и отдаленные результаты оценивались по данным ЭхоКГ.

Результаты. Средний срок наблюдения 25,0±15,4 мес. Выявлено, что значимыми предикторами улучшения сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) являются: толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (по данным ЭхоКГ и МРТ) >10,5 мм ($p<0,05$); толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (по данным ЭхоКГ и МРТ) >9,5 мм ($p<0,05$); количество исходно рубцово-измененного миокарда по данным МРТ сердца до 33 баллов ($p<0,05$).

Заключение. Выявление жизнеспособного миокарда является прогностически важным признаком возможного улучшения функционального состояния ЛЖ после операции реваскуляризации у пациентов ишемической болезнью сердца, осложненной критическим снижением сократительной функции миокарда, и решение этой проблемы возможно путем проведения МРТ сердца с контрастированием.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):69–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-69-75>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, коронарное шунтирование, прямая реваскуляризация, жизнеспособность миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Крюков Н. А.* — врач ССХ отд. ССХ № 1, аспирант кафедры хирургических болезней, ORCID: 0000-0001-6185-645X, ResearcherID: X-5522-2018, Рыжков А. В. — зав. отделением магнитно-резонансной томографии, ORCID: 0000-0001-5226-1104, ResearcherID: X-8943-2018, Сухова И. В. — к.м.н., врач кардиолог ССХ № 1, ORCID: 0000-0002-7313-5307, ResearcherID: Y-7513-2018, Ананьевская П. В. — м.н.с. НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0003-4725-9477, ResearcherID: Y-4435-2018, Фокин В. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-0539-7006, ResearcherID: P-9511-2015, Гордеев М. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней, зав. НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0001-5362-3226, ResearcherID: Y-6034-2018.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Krymikit@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, КШ — коронарное шунтирование, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия.

Рукопись получена 30.11.2018

Рецензия получена 10.01.2019

Принята к публикации 17.01.2019



Possibilities of magnetic resonance imaging in predicting of the critical reduction of left ventricle contractile function in patients with coronary artery disease after direct myocardial revascularization

Kryukov N. A., Ryzhkov A. V., Sukhova I. V., Ananyevskaya P. V., Fokin V. A., Gordeev M. L.

Aim. To identify the criteria for reversibility of structural changes in the myocardium of patients with coronary artery disease after revascularization based on analysis of data obtained using magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and methods. We studied the long-term results of surgical treatment of 53 patients with critical reduction of left ventricle contractile function (ejection fraction less than 30%) undergoing coronary bypass surgery. Before the operation, all patients underwent cardiac MRI and transthoracic echocardiography (EchoCG). Immediate and long-term results were assessed according to EchoCG.

Results. The average observation period was 25,0±15,4 months. We found that significant predictors of improving of left ventricle contractile function are diastolic interventricular septum thickness (according to EchoCG and MRI) >10,5 mm ($p<0,05$); diastolic posterior wall thickness (according to EchoCG and MRI) >9,5 mm ($p<0,05$); degree of initially scarred myocardium according to MRI <33 points ($p<0,05$).

Conclusion. Detection of a viable myocardium is a prognostically important sign of a possible improvement in the functional state of left ventricle after revascularization surgery in patients with coronary artery disease, complicated by a critical reduction of myocardium contractile function. Thus, this problem can be solved by contrasting MRI.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):69–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-69-75>

Key words: coronary artery disease, ischemic cardiomyopathy, heart failure, coronary artery bypass surgery, direct revascularization, myocardial viability.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Kryukov N. A. ORCID: 0000-0001-6185-645X, ResearcherID: X-5522-2018, Ryzhkov A. V. ORCID: 0000-0001-5226-1104, ResearcherID: X-8943-2018, Sukhova I. V. ORCID: 0000-0002-7313-5307, ResearcherID: Y-7513-2018, Ananyevskaya P. V. ORCID: 0000-0003-4725-9477, ResearcherID: Y-4435-2018, Fokin V. A. ORCID: 0000-0002-0539-7006, ResearcherID: P-9511-2015, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0001-5362-3226, ResearcherID: Y-6034-2018.

Received: 30.11.2018 Revision Received: 10.01.2019 Accepted: 17.01.2019

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из основных причин развития сердечной недостаточности [1]. Важным критерием госпитальной и отдаленной летальности при хирургических методах лечения, а также предиктором выживаемости пациентов ИБС, остается глобальная сократительная способность левого желудочка (ЛЖ). Несмотря на широкие возможности медикаментозной терапии и совершенствование хирургической техники, проблема лечения пациентов ИБС на фоне низкой фракции выброса ЛЖ по-прежнему остаётся актуальной.

Прямая реваскуляризация миокарда, при условии наличия жизнеспособного миокарда, существенно улучшает клиническую картину и прогноз больных ИБС со сниженной сократительной функцией ЛЖ [2], но сопряжена с более высоким риском смерти по сравнению с пациентами с нормальной функцией ЛЖ [3].

Цель исследования: выявить критерии обратимости структурных изменений миокарда у пациентов ИБС после коронарного шунтирования (КШ) на основании анализа данных, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ).

Материал и методы

В исследование включены 53 пациента ИБС, которым в период с 2011 по 2017гг была выполнена операция КШ в условиях искусственного кровообращения и кровяной кардиopleгии. Критерии включения в исследование: выраженное снижение сократительной функции миокарда ЛЖ с фракцией выброса (ФВ) $\leq 30\%$. Из исследования исключены пациенты с аневризмой ЛЖ, требовавшей хирургической коррекции, с органическим поражением клапанов сердца, перенесшие острый инфаркт миокарда (ИМ) менее чем за 30 суток до реваскуляризации. Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

По данным электрокардиографии на дооперационном этапе 24 (45,2%) пациента ранее перенесли передний ИМ, 10 (18,9%) — боковой стенки ЛЖ, 14 (26,4%) — ИМ нижнезадней локализации, 5 пациентов не имели указаний в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда. По данным коронарографии у 46 (86,8%) пациентов выявлено трехсосудистое поражение коронарных артерий (КА), у 7 (13,2%) — поражение в бассейнах двух КА. Стентирование КА выполнено ранее 9 (17%) пациентам. Пароксизмальная или персистирующая форма фибрилляции предсердий выявлена у 15 (28,3%) включенных в исследование больных. У 64,1% пациентов (n=34) зарегистрированы желудочковые нарушения ритма 4-5 градаций.

Всем пациентам до операции и в отдаленном периоде выполнялись трансторакальная эхокардио-

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых пациентов

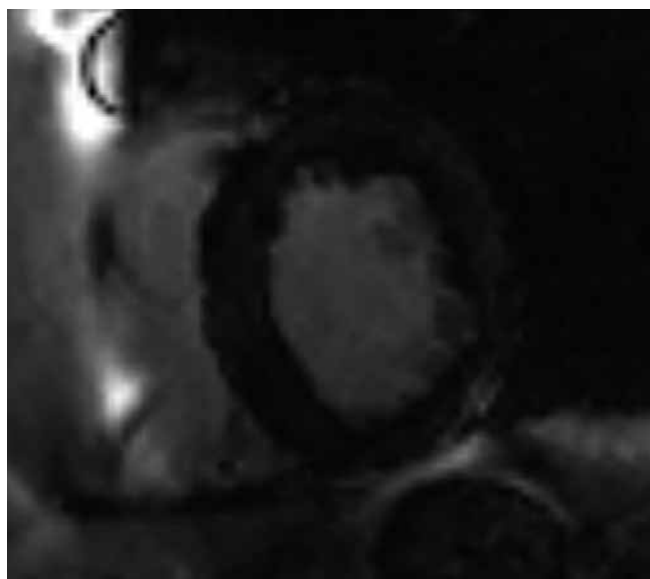
Показатели	Пациенты
Возраст, лет	61,4 $\pm$ 11,1
Пол, n (%)	мужчины 50 (92,6) женщины 4 (7,4)
ФК Стенокардии, Медиана [Q25;Q75]	Median — 3 [Q25-Q75=2-3]
ФК СН (NYHA), Медиана [Q25;Q75]	Median — 3 [Q25-Q75=3-3]
Шкала Рисков Euro Score II, %	11,9 $\pm$ 1,8
Индекс коморбидности (Charlson), балл	6,2 $\pm$ 0,5

Примечание: данные представлены в виде $M \pm \sigma$ и медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения.

Сокращения: ФК — функциональный класс, СН — сердечная недостаточность.

графия (ЭхоКГ), интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ). Исследование проводилось аппаратом Vivid 9 (General Electric Corp., США) с использованием датчика 4MS. Протокол включал оценку размеров полостей сердца, сократительную функцию левого и правого желудочков, состояния клапанного аппарата сердца из стандартных позиций — парастеральной и апикальной.

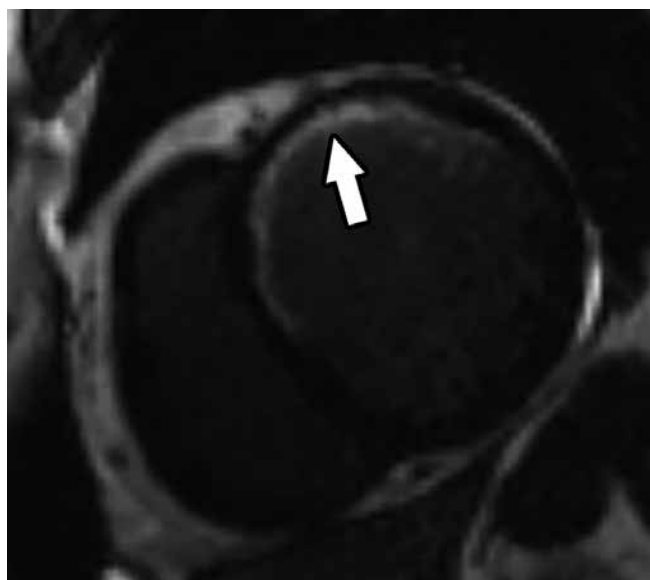
МРТ сердца выполнялась на аппарате MAGNETOM Trio (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 3 Тесла. В качестве контрастного препарата во всех случаях использовался гадолиний-содержащий внеклеточный препарат (Гадобутрол). Протокол включал оценку размеров ЛЖ, его сократительную функцию, состояния всех сегментов миокарда ЛЖ, определение глубины накопления контраста. Анализ результатов отсроченного контрастирования МРТ сердца, в отличие от изотопных исследований и ЭхоКГ, оценивающих поражение миокарда по принципу “все или ничего”, позволяет определить 4 варианта глубины накопления контраста: от 1 до 24% толщины стенки (субэндокардиальное), от 25 до 49%, от 50 до 74%, от 75 до 100% (трансмуральное). Задержка выведения контрастного препарата в очагах фиброза позволяет выявить даже небольшие нетрансмуральные очаги и оценить объем поражения миокарда [4]. С помощью импульсной последовательности Cino МРТ позволяет получить функциональные изображения миокарда. Последовательность “инверсия—восстановление” с применением методики отсроченного контрастирования даёт возможность анализировать томограммы сердца с целью визуализации постинфарктных рубцовых изменений, которые имеют вид однородных участков задержки выведения контрастного препарата высокой интенсивности МР-сигнала с четкими внешними контурами. Для характеристики тяжести рубцовых изменений использовался суммарный показатель баллов отсроченного контрастирования во всех исследуемых сегментах [5].



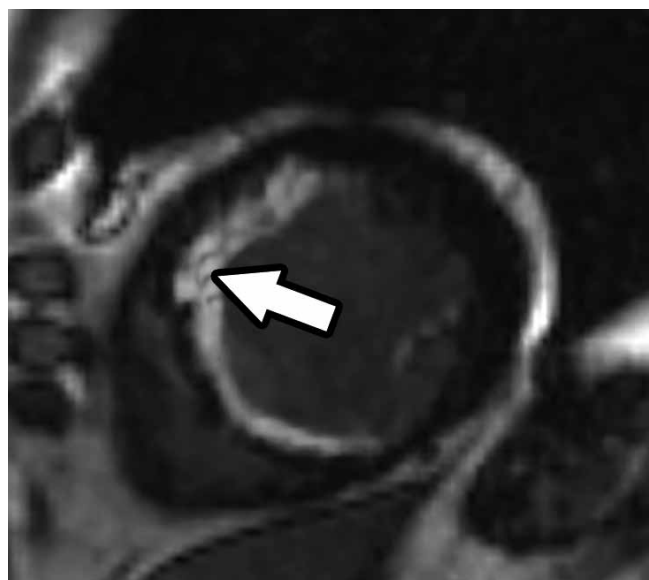
А



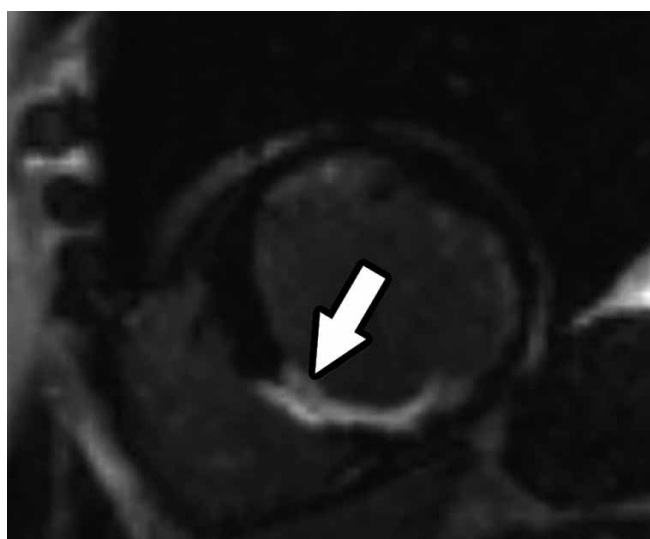
Б



В



Г



Д

Рис. 1 (А, Б, В, Г, Д). Степени поражения сегментов. См. пояснение в тексте статьи.

Каждому сегменту согласно степени его поражения (глубины рубцовой ткани в процентах) присваивался балл от 0 до 4-х (рис. 1), далее все баллы суммировались.

- При отсутствии накопления контраста — 0 баллов, рис. 1А.
- При накоплении контраста до 25% толщины стенки — 1 балл, рис. 1Б.
- При накоплении контраста от 25% до 50% толщины стенки 2 балла, рис. 1В.
- При накоплении контраста от 50% до 75% толщины стенки — 3 балла, рис. 1Г.
- При накоплении контраста более 75% — 4 балла, рис. 1Д.



Рис. 2. Сегментная модель региональной сократимости и локализации рубцовых полей (система координат "бычий глаз") по M. D. Cerqueira.

Примечание: вертикальным штрихом отмечены сегменты миокарда, кровоснабжаемые передней межжелудочковой артерией (ПМЖА), косым штрихом — огибающей артерией (ОА), горизонтальным штрихом — правой коронарной артерией (ПКА) при сбалансированном типе коронарного кровоснабжения.

Таблица 2

Объемные и функциональные характеристики ЛЖ у исследуемых пациентов на дооперационном этапе

	По данным МРТ сердца	По данным эхокардиографии	
		Simpson	Teicholz
КДОлж, мл	239,8±62,6	234,9±51,7	226,9±52,4
КСОлж, мл	172,8±52,5	171,2±44,3	152,8±45,0
ФВлж, %	27,8±6,5	26,4±4,7	33,4±6,8

Примечание: данные представлены в виде М±б.

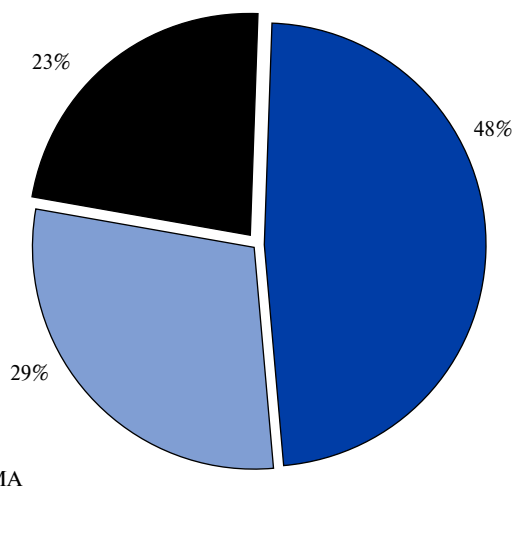
Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса.

У пациентов ИБС в большинстве случаев имели место многочисленные, разные по степени трансмуральности и связи с бассейном кровоснабжения КА, постинфарктные рубцы [6]. Наличия информации только о толщине жизнеспособного миокарда (или толщине рубцовых изменений) в каждом конкретном сегменте ЛЖ недостаточно. Для того, чтобы определить перспективы обратного ремоделирования миокарда после хирургической реваскуляризации необходимо иметь информацию о доле жизнеспособного миокарда к общей массе миокарда.

Для оценки регионарной сократимости и локализации рубцовых изменений, использовалась стандартная 17-сегментная модель (система координат "бычий глаз") по Cerqueira MD, et al. 2002 [5] (рис. 2).

Размеры и функция ЛЖ по данным ЭхоКГ и МРТ сердца до операции представлены в таблице 2.

При обследовании до операции у всех пациентов выявлена дилатация ЛЖ с выраженным снижением его сократительной способности. При ЭхоКГ из 2-камерной позиции выявлено, что на уровне базальных сегментов миокарда дилатация менее выраженная. МР признаки отсроченного контрастирования отмечены у 49 (92%) пациентов. Общее количество пораженных сегментов в исследуемой выборке составило 436 из 901. Отсроченное контра-



■ ПМЖА
■ ПКА
■ ОА

Рис. 3. Распределение контрастного препарата в миокарде согласно бассейну кровоснабжения.

стирование в апикальном сегменте выявлено у 36 (68%) пациентов. У 50,3% пациентов постконтрастные изменения отмечены в передней стенке ЛЖ и 80 сегментах суммарно. Тогда как изменения в межжелудочковой перегородке выявлены у 52% пациентов и в 265 сегментах суммарно, нижней стенке ЛЖ у 47,9% пациентов и 127 сегментах, соответственно, а также в боковой стенке — у 34,6% пациентов и в 55 сегментах.

Постконтрастные изменения миокарда ЛЖ согласно принадлежности его к определенному бассейну кровоснабжения представлено на рисунке 3.

По данным МРТ сердца отсроченное контрастирование выявлено в бассейне кровоснабжения передней межжелудочковой артерии в 48%; в правой коронарной артерии — 29%; в бассейне огибающей артерии — в 29% случаев.

В отдаленном периоде доступными для непосредственного контроля оказались 49 (92,5%) человек.

Таблица 3

Данные ЭхоКГ-исследования пациентов
на ранних сроках после операции

Показатели ЭхоКГ	До операции	7 сутки после операции	P
МЖП, мм	11,6±2,4	12,0±2,3	p=0,6
ЗСлж, мм	10,4±1,9	10,9±1,9	p=0,02
КДРлж, мм	65,5±6,9	63,3±6,9	p=0,0003
КСРлж, мм	54,4±7,7	51,6±7,9	p=0,0003
КДОлж, мл	234,9±51,7	218,7±52,2	p=0,0003
КСОлж, мл	171,2±44,3	154,1±45,3	p=0,001
ФВлж, Simpson, %	26,4±4,7	30,3±5,5	p=0,0001
ФВлж, Teicholz, %	33,4±6,8	36,6±8,0	p=0,002
ИНЛС	1,9±0,3	1,5±0,4	p=0,05
Давление в ЛА, мм рт.ст.	47,9±20,1	32,2±12,5	p=0,04

Примечание: данные представлены в виде М±б.

Сокращения: МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса, ИНЛС — индекс нарушений локальной сократимости, ЛА — легочная артерия.

Таблица 4

Данные ЭхоКГ-исследования пациентов
в отдаленные сроки после операции

	До операции	Отдаленный период	P
МЖПлж, мм	11,6±2,4	10,9±1,9	p=0,4
ЗСлж, мм	10,4±1,9	10,3±1,6	p=0,4
КДРлж, мм	65,5±6,9	63,3±8,1	p=0,05
КСРлж, мм	54,4±7,7	47,7±8,8	p=0,004
КДОлж, мл	238,0±49,2	216,0±55,4	p=0,001
КСОлж, мл	171,2±41,9	137,6±54,0	p<0,001
ФВлж, Simpson, %	26,4±4,3	38,3±9,9	p<0,001
ФВлж, Teicholz, %	33,4±6,8	41,0±11,3	p=0,002
ИНЛС	1,9±0,3	1,4±0,4	p=0,04
Давление в ЛА, мм рт.ст.	47,9±20,1	44,9±19,3	p=0,2

Примечание: данные представлены в виде М±б.

Сокращения: МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса, ИНЛС — индекс нарушений локальной сократимости, ЛА — легочная артерия.

Таблица 5

Вероятность улучшения сократительной функции
миокарда ЛЖ в зависимости
от количества баллов поражения

Количество баллов поражения	Вероятность улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ	P
≤15 баллов	100%	p=0,03
15-23 баллов	77-75,8%	p=0,01
24-28 баллов	47,8%	p=0,05
29-33 баллов	30%	p=0,04
>33 баллов	<20%	p=0,05

Средний срок наблюдения составил 25,0±15,4 мес. (от 6 мес. после операции, до 65 мес.).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета StatSoft Statistica v. 10.0.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и соответствует всем принципам Хельсинской декларации. У всех пациентов было получено согласие на исследование.

Результаты

У всех пациентов операция КШ выполнялась доступом через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения на фоне кровяной изотермической кардиopleгии и спонтанной гипотермии с ретроградным способом доставки кардиopleгического раствора. Среднее количество дистальных анастомозов при КШ составило 3,65±0,8. Средняя продолжительность искусственного кровообращения — 103±30,8 мин, пережатие аорты — 62,2±25,1 мин.

В раннем послеоперационном периоде отмечалось достоверное уменьшение размеров и объемов полости ЛЖ, а также увеличение ФВ по Симпсону и по Тейхольцу а также снижение давление в легочной артерии (ЛА). Динамика ЭхоКГ параметров на госпитальном этапе представлена в таблице 3.

Госпитальной летальности не было. Значимым улучшением сократительной функции ЛЖ в отдаленном периоде считали увеличение ФВ минимум на 5% [6]. Динамика параметров ЭхоКГ в отдаленные сроки после реваскуляризации представлена в таблице 4.

У большинства пациентов отмечено уменьшение размеров и объемов ЛЖ и увеличение ФВ по Симпсону и Тейхольцу (табл. 4).

Основными предикторами улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ при проведении статистического анализа были: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу (по ЭхоКГ и МРТ) ≥10,5 мм (p=0,003); толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (по данным ЭхоКГ и МРТ) ≥9,5 мм (p=0,02).

Однако были выявлены 8 (14,8%) пациентов, у которых данной динамики не наблюдалось. С целью анализа степени влияния распространенности и выраженности исходных рубцовых изменений на восстановление сократительной функции миокарда ЛЖ после реваскуляризации решено ввести количественную оценку, которая отражала бы не только наличие и глубину локальных рубцовых изменений по данным дооперационной МРТ сердца, но и суммарный объем рубцового миокарда.

Выявлена достоверная связь улучшения сократительной функции ЛЖ после реваскуляризации миокарда и количества баллов по данным МРТ: менее 15 баллов положительная динамика выявлена в 100% случаев; от 15 до 23 баллов в 77-75,8%; от 24 до 28 баллов в 47,8%; от 29 до 33 баллов в 30%, а более 33 баллов — восстановление менее чем в 20% случаев (табл. 5).

В отдаленном периоде умерли 5 (9,4%) пациентов. Лишь 2 (3,77%) из них — от кардиологических причин (нарушения ритма сердца) через 2 и 3 года после реваскуляризации. Причина смерти у 3 (5,66%) пациентов — онкологические заболевания различной локализации (через 2 года после хирургического вмешательства). Большинство пациентов в отдаленные сроки после оперативного вмешательства не имели клиники тяжелой сердечной недостаточности (СН) и стенокардии. Рецидив СН III-IV ФК с высокой легочной гипертензией возник у 6 (11,3%) пациентов, из них: 1 пациент находится в списке ожидающих трансплантацию сердца. На фоне отмены терапии рецидив СН после оперативного вмешательства спустя 1-2 года отмечен у 3 (5,7%) пациентов, тогда как по данным ЭхоКГ в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано увеличение сократительной функции миокарда ЛЖ. У 2 (3,8%) пациентов рецидив СН произошел на фоне появившихся суправентрикулярных нарушений ритма: фибрилляция предсердий, предсердная тахикардия, потребовавших в дальнейшем интервенционных аритмологических вмешательств.

Рецидив стенокардии отмечен у 3 (5,7%) пациентов спустя 4 года после операции вследствие формирования новых стенозов в коронарном русле и в шунтах (кроме левой внутренней грудной артерии) на фоне закономерного прогрессирования атеросклероза.

Обсуждение

Шунтирование ветвей коронарных артерий в случае их приемлемого диаметра и малоизмененных периферических сегментов не имеет высокой прогностической ценности для оценки перспектив восстановления сократительной функции миокарда ЛЖ [3]. Диагностика жизнеспособности миокарда и оценка сократимости ЛЖ у больных с осложненными формами ИБС является важным аспектом получения информации о морфофункциональном состоянии сердца. Получаемые данные имеют большое значение в выборе тактики лечения пациентов, в частности, в определении целесообразности проведения операции прямой реваскуляризации миокарда [7]. Для успешного прогнозирования эффективности хирургического лечения пациентов с осложненными формами ИБС на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству большое значение имеет идентификация жизнеспособного миокарда.

В соответствии с данными, полученными в настоящем исследовании, при наличии определенного количества жизнеспособного миокарда (количество баллов по шкале поражения <33) применение прямой реваскуляризации приводит к увеличению сократительной функции, что в свою очередь способствует снижению функционального класса сердечной недостаточности.

Выявление жизнеспособного миокарда является прогностически важным признаком возможного улучшения функционального состояния ЛЖ после операции реваскуляризации у пациентов ИБС, осложнённой критическим снижением сократительной функции миокарда, и решение этой проблемы возможно путем проведения МРТ сердца с контрастированием. В нашем исследовании прогнозирование восстановления миокарда до хирургического вмешательства основывалось на подсчёте объема рубцово-изменённого миокарда в баллах. Причем оценивалось не только количество сегментов с нежизнеспособным миокардом (с глубиной накопления контраста более 50%), но суммарно определялось общее количество рубцовых изменений с различным индексом трансмуральности. Такая методика оказалась удобной в связи с тем, что при ИБС, сопровождающейся снижением сократительной способности миокарда, в большинстве случаев имели место многочисленные, разные по степени трансмуральности и связи с бассейном кровоснабжения коронарных артерий постинфарктные рубцы [6].

Несмотря на наличие жизнеспособного миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием, сократительная функция ЛЖ у ряда пациентов не восстанавливалась. По мнению ряда авторов, причиной служит истончение жизнеспособного миокарда. При толщине миокарда <6 мм вероятность улучшения функции после реваскуляризации не превышает 5% [4, 8]. Результаты нашего исследования согласуются с данными зарубежных авторов: улучшение сократительной функции миокарда происходит при толщине МЖП $\geq 10,5$ мм ($p < 0,05$), толщине задней стенки ЛЖ $> 9,5$ мм ($p < 0,05$). Таким образом, улучшение сократительной способности ЛЖ после коронарного шунтирования у больных со сниженной фракцией выброса, вероятно, обусловлено восстановлением контрактильности миокарда за счёт гибернирующих участков.

Необходимо отметить, что рецидивы СН в отдаленные сроки после реваскуляризации нередко связаны с отменой лекарственных препаратов. Эти данные подчеркивают большое значение оптимальной медикаментозной терапии в определении отдаленного прогноза больных после реваскуляризации миокарда. Кроме того, одной из причин рецидива СН являются суправентрикулярные нарушения ритма.

Возобновление стенокардии в отдаленные сроки после операции связано с закономерным процессом прогрессирования атеросклероза в венозных шунтах и в коронарных артериях, дистальнее шунтированного участка.

Заключение

1. Определение жизнеспособности миокарда с помощью МРТ сердца с контрастным усилением, выполненное на дооперационном этапе, позволяет с большой точностью прогнозировать эффективность реваскуляризации.

2. Улучшение сократительной функции миокарда после реваскуляризации коррелирует с дооперационной величиной рубцово-изменённого миокарда по данным МРТ, выраженной в сумме баллов. Опти-

мальной для восстановления является сумма ≤ 15 баллов, > 33 баллов соответствует крайне низкой вероятности восстановления.

3. Улучшение сократительной функции ЛЖ у пациентов ИБС и критически сниженной сократительной функцией миокарда следует ожидать после реваскуляризации при дооперационных значениях толщины МЖП (по данным ЭхоКГ и МРТ) $\geq 10,5$ мм; толщины задней стенки ЛЖ $\geq 9,5$ мм (по данным ЭхоКГ). При меньшей толщине МЖП и задней стенки ЛЖ восстановления сократительной функции сомнительно.

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

Литература/References

1. Lim SP, Mc Ardle BA, Beanlands RS, Hessian RC. Myocardial viability: it is still alive. *Semin Nucl Med.* 2014 Sep;44(5):358-74. doi:10.1053/j.semnucmed.2014.07.003.
2. Umaramanan T, Tayal B, Jensen SE, Petersen L J. Methods for detection of myocardial viability in patients with heart failure. *Ugeskr Laeger.* 2014 Jul 7;176(28):V01140056.
3. Haxhibeqiri-Karabdic I, Hasanovic A, Kabil E, Straus S. Improvement of ejection fraction after coronary artery bypass grafting surgery in patients with impaired left ventricular function. *Med Arch.* 2014 Oct;68(5):332-4. doi:10.5455/medarh.2014.68.332-334.
4. Patel H, Mazur W, Williams KA Sr, Kalra DK. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Jan;28(1):24-37. doi:10.1016/j.tcm.2017.07.001.
5. Souto ALM, Souto RM, Teixeira ICR, Nacif MS. Myocardial Viability on Cardiac Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(5):458-69. doi:10.5935/abc.20170056.
6. Glaveckaitė S, Valeviciene N, Palionis D, et al. Prediction of long-term segmental and global functional recovery of hibernating myocardium after revascularization based on low dose dobutamine and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014 Oct3;16:83. doi:10.1186/s12968-014-0083-z.
7. Mielniczuk LM, Toth GG, Xie JX, et al. Can Functional Testing for Ischemia and Viability Guide Revascularization? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Mar;10(3):354-64. doi:10.1016/j.jcmg.2016.12.011.
8. Bhat A, Gan GC, Tan TC, et al. Myocardial Viability: From Proof of Concept to Clinical Practice. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:1020818. doi:10.1155/2016/1020818.

Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Давыдов В. В.¹, Арехина Е. Л.²

Цель. Определить эффективность программы профилактики прогрессирования хронической болезни почек (ПХБП) у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН). Программа включала: применение антагониста кальциевых каналов нитрендипина и замену однократных внутривенных болюсных введений фуросемида на продленную внутривенную инфузию в раннем периоде заболевания.

Материал и методы. Обследованы 125 пациентов с ОДХСН. Были выделены две группы. 1-я группа получала традиционную терапию. Во 2-й группе дополнительно проводилась программа профилактики. Критерием ПХБП служило изменение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в соответствии с рекомендациями KDIGO — 2012г. СКФ рассчитывали двумя методами: по уровню сывороточных креатинина и цистатина С. Показатели контролировали и сравнивали с исходным уровнем при поступлении в стационар и на 10-е сут. терапии. За исходный уровень принималась СКФ пациента, рассчитанная по уровню креатинина сыворотки до настоящей госпитализации на фоне удовлетворительного состояния.

Результаты. При поступлении в стационар в 1-й группе ПХБП установлено у 33,3% пациентов, во 2-й группе у 29,3%. На 10-е сут., в 1-й группе у 47,4% пациентов, во 2-й группе — у 23,4%.

Заключение. Программа профилактики позволяет в 2 раза снизить количество случаев ПХБП у пациентов, перенесших ОДХСН.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):76–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-76-81>

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ Городская больница № 8, Барнаул, Россия.

Давыдов В. В.* — профессор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-7667-910X, Арехина Е. Л. — заместитель главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-7049-5585.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

6davy@mail.ru

ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ПХБП — прогрессирование хронической болезни почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКФ_{кр} — скорость клубочковой фильтрации по сывороточному креатинину, СКФ_{цист} — скорость клубочковой фильтрации по уровню цистатина С сыворотки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, sCr — сывороточный креатинин.

Рукопись получена 04.02.2019

Рецензия получена 17.02.2019

Принята к публикации 19.03.2019



Prevention of chronic kidney disease progression in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Davydov V. V.¹, Arekhina E. L.²

Aim. To assess the efficiency of the program of prevention of chronic kidney disease (CKD) progression in patients with acute decompensation of chronic heart failure (CHF). The program included the use of nitrendipine, a calcium channel antagonist, and the replacement of single intravenous bolus dosing of furosemide with a prolonged intravenous infusion in the early stage of the disease.

Material and methods. One hundred twenty five patients with decompensation of CHF were examined and divided into 2 groups. Group 1 received standard therapy. In the group 2, an additional prevention program was carried out. The criterion of CKD progression was the change in glomerular filtration rate (GFR) in accordance with the KDIGO guidelines (2012). GFR was calculated by two methods: serum creatinine and cystatin C levels. The parameters were monitored and compared with baseline levels at admission to the hospital and on the 10th day of therapy. For the initial level was taken the patient's GFR, calculated by the serum creatinine level prior to the present hospitalization on the background of a satisfactory condition.

Results. At admission to the hospital, in group 1 CKD progression was established in 33,3% of patients, in group 2 — in 29,3%. On the 10th day, CKD progression was noted in 47,4% of patients in group 1, in group 2 — in 23,4%.

Conclusion. The prevention program allows to reduce the number of cases of CKD progression in patients with decompensation of CHF by 2 times.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):76–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-76-81>

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²City Hospital № 8, Barnaul, Russia.

Davydov V. V. ORCID: 0000-0001-7667-910X, Arekhina E. L. ORCID: 0000-0002-7049-5585.

Received: 04.02.2019 Revision Received: 17.02.2019 Accepted: 19.03.2019

Прогрессирование хронической болезни почек (ПХБП) у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) связано с комплексом причин. При ОДХСН на фоне снижения фракции выброса левого желудочка проис-

ходит уменьшение почечной перфузии, что приводит к последующему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. Другой возможной причиной могут быть неблагоприятные реакции организма на агрессивную терапию петлевыми диуретиками,

которая входит в комплекс терапии ОДХСН [2]. К таким неблагоприятным реакциям относятся: активация нейрогормональных систем, приводящая к повышению сопротивления сосудов почек, а также гиповолемия и электролитные нарушения, приводящие к ишемии и гиперосмолярному повреждению почечных канальцев [3, 4]. ПХБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и причиной смерти пациентов в 10-20 раз чаще, чем в популяции в целом [5]. Профилактика ПХБП у пациентов с ОДХСН может быть эффективной при улучшении перфузии почек за счет снижения сопротивления сосудов органа и уменьшения неблагоприятных реакций терапии петлевыми диуретиками. Улучшение перфузии почек возможно при дополнении стандартной терапии ОДХСН антагонистами кальция дигидропиридинового ряда. Эти препараты позволяют достигать выраженного ренопротективного эффекта у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и диабетической нефропатией за счет восстановления вазомоторного тонуса афферентных артериол почечных клубочков [6, 7]. Уменьшение неблагоприятных реакций терапии петлевыми диуретиками возможно при изменении режима введения препаратов с однократных болюсных инъекций на продленную внутривенную инфузию [8, 9].

В статье рассмотрена программа профилактики ПХБП у пациентов с ОДХСН. Программа дополняла комплекс терапии антагонистом кальциевых каналов нитрендипином и включала замену однократных болюсных инъекций фуросемида на продленную внутривенную инфузию в раннем периоде заболевания с последующим переводом пациентов на прием продленной формы торасемида и антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Материал и методы

Мы обследовали 125 пациентов (мужчин — 56, женщин — 69), поступивших в терапевтическое отделение с ОДХСН. Медиана возраста пациентов составила 76 (74; 79) лет. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Диагноз ОДХСН устанавливался на основании, по крайней мере, одного симптома (удушье, ортопноэ, отеки) и одного клинического признака ХСН (хрипы в легких, периферические отеки, увеличение печени, асцит, застой в легких на рентгенограмме, набухание шейных вен). Дополнительным критерием включения служил анамнез ХСН. Не включались больные с заболевани-

ями почек, сопровождающимися выраженной структурной перестройкой (хронический пиело- и гломерулонефрит, поликистоз и врожденные аномалии почек, гидронефроз), 5-й стадией хронической болезни почек (терминальная стадия почечной недостаточности), острыми инфекционными или воспалительными заболеваниями, уровнем систолического артериального давления ниже 100 мм рт.ст. и необходимостью внутривенного применения инотропных средств, кроме дигоксина. Также в исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом или инсультом, перенесенным в последние 6 месяцев. Установлены следующие причины ОДХСН: несоблюдение водно-солевого режима у 37 (29,6%), несоблюдение режима приема препаратов (ингибиторы АПФ, диуретики, β -блокаторы) у 54 (43,2%), сочетание указанных причин у 34 (27,2%). Причиной ХСН у всех была ишемическая болезнь сердца. Медиана продолжительности ХСН составила 7 (6; 8) лет. Медиана тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар установлена 8 (6; 8) баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В. Ю. Мареева (2000г). Это соответствовало III функциональному классу ХСН согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Сопутствующая патология распределялась следующим образом: артериальная гипертензия у 76,8%, инфаркт миокарда в анамнезе у 61,6%, хроническая обструктивная болезнь легких у 34,4%, фибрилляция предсердий у 31,2%, сахарный диабет 24,8%, ожирение (индекс массы тела более 35 кг/м^2) у 32,8% пациентов. Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование. Состояние функции почек контролировали двумя методами: по уровню сывороточного креатинина (sCr) в мкмоль/л и по уровню цистатина С в мг/л. sCr определяли кинетическим методом без депротеинизации (реактив — auto-CREATININE liquidcolor). Цистатин С сыворотки определяли иммунотурбидиметрическим методом диагностическим реагентом фирмы Dialab (Австрия). Для расчета СКФ по уровню sCr ($\text{СКФ}_{\text{кр}}$) использовали формулу CKD-EPI (2011г). Формулу Hoek, et al. (2003г) применяли для расчета СКФ по уровню цистатина С ($\text{СКФ}_{\text{цист}}$). Показатели $\text{СКФ}_{\text{кр}}$ и $\text{СКФ}_{\text{цист}}$ выражали в мл/мин/1,73 м². За исходный уровень принимались sCr и $\text{СКФ}_{\text{кр}}$ пациента до настоящей госпитализации на фоне удовлетворительного состояния (отсутствия острых или обострения хронических заболеваний). Исследование sCr и цистатина С, а также оценка $\text{СКФ}_{\text{кр}}$ и $\text{СКФ}_{\text{цист}}$, проводилось на следующих этапах: при поступлении (1-й этап), на 10-е сут. госпитализации (2-й этап). По исходному уровню sCr и $\text{СКФ}_{\text{кр}}$ у всех пациентов установлена хроническая болезнь почек (ХБП) разной стадии. Критериями ХБП служили: повышение sCr относительно «базальных» значений, снижение

Таблица 1
Характеристика 1 и 2-й групп пациентов с ОДХСН

Показатели	1-я группа (n — 60)	2-я группа (n — 65)
Возраст (лет) Ме (Q25; Q75)	76 (75; 79)	76 (73; 78)
Мужчины (n)	27	29
Женщины (n)	33	36
II стадия ХБП (n)	4	6
IIIa стадия ХБП (n)	7	5
IIIb стадия ХБП (n)	4	4
IV стадия ХБП (n)	5	4
sCr (мкмоль/л) Ме (Q25; Q75)	118 (99; 156)	120 (96; 156)
СКФ _{кр} (мл/мин/1,73 м ²) Ме (Q25; Q75)	48 (34; 57)	46 (40; 58)
Цистатин С (мг/л) Ме (Q25; Q75)	1,92 (1,36; 2,49)	1,81 (1,77; 2,37)
СКФ _{цист} (мл/мин/1,73 м ²) Ме (Q25; Q75)	39 (28; 55)	37 (27; 56)
Показатель ШОКС (баллы) Ме (Q25; Q75)	8 (5; 8)	8 (6; 8)
ФВ ЛЖ (%) Ме (Q25; Q75)	34 (31; 36)	34 (32; 37)
САД (мм рт.ст.) Ме (Q25; Q75)	140 (120; 160)	130 (125; 160)
ДАД (мм рт.ст.) Ме (Q25; Q75)	90 (80; 100)	80 (80; 90)
ЧСС (в мин) Ме (Q25; Q75)	74 (80; 92)	88 (80; 94)
SaO ₂ (%) Ме (Q25; Q75)	93 (91; 96)	94 (91; 95)

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния при ХСН, Ме — медиана, Q25 — 25-й квартиль, Q75 — 75-й квартиль, n — объем выборки, SaO₂ — сатурация кислорода артериальной крови.

СКФ_{кр}, изменение мочевого осадка. У 39 пациентов (31,2%) установлена II стадия ХБП (табл. 1), у 32 — IIIa стадия, у 33 — IIIb стадия, у 21 — IV стадия. За ПХБП принимали снижение СКФ при расчете по любому из показателей (или по двум показателям одновременно), которое переводило пациента в более тяжелую стадию (рекомендации KDIGO — 2012r). Исключение составили пациенты с IV стадией ХБП у которых не было случаев перехода в более тяжелую стадию, но повышение уровня креатинина на 50% и более соответствовало риску развития острого почечного повреждения (рекомендации KDIGO — 2011r). Эти изменения мы также расценивали как ПХБП.

Пациенты были разделены на 2 группы. Характеристика пациентов при поступлении в стационар представлена в таблице 1. В 1-ю группу (n — 60) вошли пациенты, которым проводилась традиционная терапия ОДХСН: ингибиторы АПФ, β-блокаторы, петлевые диуретики, и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, при необходимости сердечные гликозиды и препараты калия. Начальный этап терапии диуретиками включал методику однократных болюсных инъекций фуросемида с контролем положительного баланса выделенной жидкости над введенной, темпа диуреза и массы тела пациентов в соответствии с «Клиническими рекомендациями ОССН — РКО — РНМОТ, 2018г». Медиана продолжительности

парентерального применения диуретиков составила 6 (5; 8) дней. При стабилизации состояния терапию дополняли, а затем полностью заменяли приемом диуретиков *per os* (петлевой и антагонист минералокортикоидных рецепторов). Общая доза фуросемида, введенного внутривенно за курс терапии составила 3,77 (2,55; 4,80) мг/кг. Во 2-й группе (n — 65) терапия была дополнена программой профилактики ПХБП. Программа включала продленную внутривенную инфузию фуросемида с помощью инфузионной внутривенной помпы. Суточная доза была разделена на два введения, скорость одного введения составила 20 мг/час. Суточная доза изменялась в зависимости баланса выделенной жидкости над введенной и темпа диуреза. Общая доза фуросемида, введенного внутривенно за курс терапии, составила 3,53 (2,06; 4,00) мг/кг. Медиана продолжительности парентерального применения диуретиков составила 5 (3; 6) дней. С целью ренопротекции пациенты 2-й группы получали антагонист кальциевых каналов нитрендипин в дозе 10 мг/сут., начиная с первых сут. пребывания в стационаре.

Группы не отличались по возрасту, полу, количеству пациентов с разными стадиями ХБП, тяжести клинического состояния ОДХСН по ШОКС, показателю фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и СКФ_{кр}. Продолжительность парентеральной терапии диуретиками и общая их доза в группах достоверно не отличались.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 10.0 и Excel 2013. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде Ме (Q₂₅; Q₇₅), где Ме — медиана, Q₂₅ — 25-й квартиль, Q₇₅ — 75-й квартиль. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). Достоверность различий между признаками определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U-test). Для оценки достоверности разности результатов исследования относительных показателей, выраженных в %, рассчитывался t-критерий достоверности. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

На 1-м этапе исследования у 14 пациентов обеих групп выявлено ПХБП, которое проявлялось достоверным снижением СКФ по двум показателям (табл. 2). Уровень sCr повышался на 32,1% (p=0,002), СКФ_{кр} снижалась на 37,5% (p=0,009). Медиана пока-

Таблица 2

Показатели функции почек у пациентов с признаками ПХБП по двум показателям на этапах исследования

Показатель	Этап исследования	Исходный уровень	1-й этап исследования	2-й этап исследования
sCr (мкмоль/л) Me (Q25; Q75)		110 (86; 143)	145 (127; 199) p1=0,002	143 (129; 201) p1=0,013 p2=0,895
СКФ _{кр} (мл/мин/1,73 м ²) Me (Q25; Q75)		48 (41; 77)	30 (27; 48) p1=0,009	31 (27; 42) p1=0,016 p2=0,446
Цистатин С (мг/л) Me (Q25; Q75)			2,45 (1,84; 2,89)	2,47 (1,89; 2,95) p2=0,749
СКФ _{цист} (мл/мин/1,73 м ²) Me (Q25; Q75)			29 (23; 39) p1=0,011	29 (24; 40) p1=0,011 p2=0,748

Сокращения: Me — медиана, Q25 — 25-й квартиль, Q75 — 75-й квартиль, p1 — достоверность различия показателя с исходным уровнем, p2 — достоверность различия показателя с предыдущим этапом исследования.

Таблица 3

Показатели функции почек у пациентов с признаками ПХБП по показателю цистатина С на этапах исследования

Показатель	Этап исследования	Исходный уровень	1-й этап исследования	2-й этап исследования
sCr (мкмоль/л) Me (Q25; Q75)		115 (97; 143)	118 (105; 147) p1=0,426	131 (113; 161) p1=0,253 p2=0,314
СКФ _{кр} (мл/мин/1,73 м ²) Me (Q25; Q75)		49 (41; 58)	51 (42; 61) p1=0,862	54 (49; 68) p1=0,094 p2=0,314
Цистатин С (мг/л) Me (Q25; Q75)			2,34 (2,07; 3,01)	2,38 (2,01; 2,93) p2=0,894
СКФ _{цист} (мл/мин/1,73 м ²) Me (Q25; Q75)			31 (24; 37) p1<0,001 p3<0,001	29 (23; 36) p1<0,001 p3<0,001

Сокращения: Me — медиана, Q25 — 25-й квартиль, Q75 — 75-й квартиль, p1 — достоверность различия показателя с исходным уровнем, p2 — достоверность различия показателя с предыдущим этапом исследования, p3 — достоверность различия СКФ_{кр} и СКФ_{цист} на одном этапе исследования.

зателя цистатина С при этом составляла 2,45 мг/л, а медиана СКФ_{цист} 29 мл/мин/1,73 м². Относительно исходного показателя СКФ, определенного по уровню sCr, СКФ_{цист} снижался на 39,5% (p=0,011). Достоверных различий между СКФ_{кр} и СКФ_{цист} на 1-м этапе исследования не было. На 2-м этапе всего выявлены 24 пациента с признаками ПХБП по двум параметрам. Достоверных различий между уровнем изученных показателей на 1-м и 2-м этапах исследования не было. СКФ_{кр} и СКФ_{цист} на 2-м этапе были одинаковы. Изолированное снижение СКФ_{цист} на 1-м этапе исследования было установлено у 25 пациентов (табл. 3). Медиана показателя цистатина С составляла 2,34 мг/л, а медиана СКФ_{цист} 31 мл/мин/1,73 м². Относительно исходной СКФ_{кр}, СКФ_{цист} была достоверно ниже на 36,7%. На этом же этапе исследования СКФ_{цист} был ниже СКФ_{кр} на 39,2% (p<0,001). На 2-м этапе изолированное снижение СКФ_{цист} установлено у 13 пациентов. Медиана показателя цистатина С при этом составляла 2,38 мг/л, а медиана СКФ_{цист} 29 мл/

мин/1,73 м². Таким образом, СКФ_{цист} снижалась на 40,8% относительно исходного показателя СКФ (p=0,011), и была достоверно ниже СКФ_{кр} 2-го этапа исследования на 46,3%.

В 1-й группе (n — 60) при поступлении в стационар мы выявили 20 случаев ПХБП (33,3%). У 6 пациентов (10,0%) это проявилось изменением СКФ по двум показателям, у 14 (23,3%) изолированно по показателю цистатина С сыворотки. Среди пациентов первой группы с ПХБП на 2-м этапе исследования установлен 1 (1,7%) случай восстановления двух ранее сниженных СКФ_{кр} и СКФ_{цист}, и 1 (1,7%) случай восстановления, изолированно сниженной СКФ_{цист} до исходного уровня без ухудшения СКФ_{кр}. У 5 больных с двумя низкими показателями положительной динамики не наблюдалось. У остальных 13 пациентов (22,8%), поступивших с изолированным снижением СКФ_{цист} на 2-м этапе ПХБП подтверждалось достоверным изменением СКФ_{кр}. Общее количество эпизодов отрицательной динамики СКФ по двум показателям

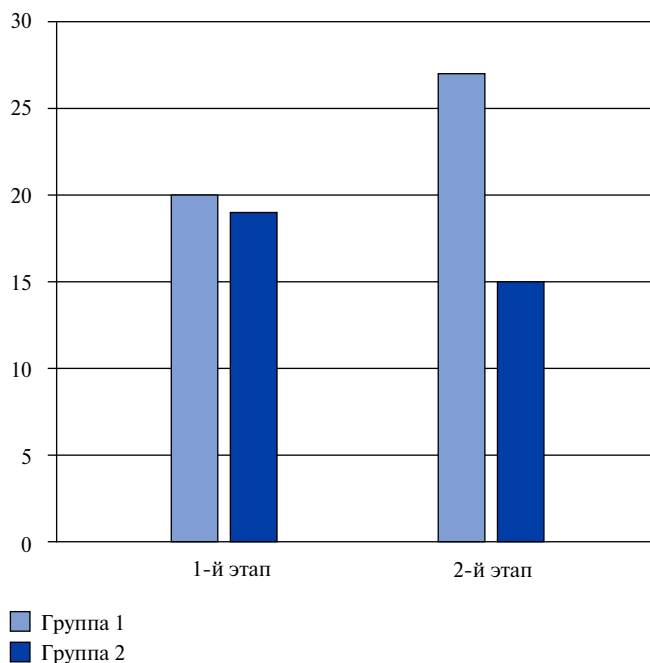


Рис. 1. Сравнение количества случаев ПХБП в группах на этапах исследования.

телям в 1-й группе составило 18 человек. Достоверных различий между показателями $СКФ_{кр}$ и $СКФ_{цист}$ у этой категории пациентов на 2-м этапе исследования не установлено. В то же время, выявлено 7 новых случаев ПХБП (12,3%), проявившихся изолированным изменением $СКФ_{цист}$ и 2 новых случая изолированного снижения $СКФ_{кр}$ (3,5%). Таким образом, общее количество ПХБП среди пациентов 1-й группы на 2-м этапе исследования составило 27 (47,4%). В том числе по двум показателям 18 (31,6%), изолированно по $СКФ_{цист}$ — 7 (12,3%) по $СКФ_{кр}$ — 2 (3,5%). В 13 случаях ПХБП было диагностировано на ранней стадии по изменению уровня цистатина С и позже подтверждено изменением sCr.

Во 2-й группе ($n = 65$) при поступлении в стационар мы выявили 19 случаев ПХБП (29,3%). У 8 пациентов (12,3%) наблюдалось снижение $СКФ$ по двум показателям, у 11 (17,9%) по показателю цистатина С сыворотки. На 2-м этапе исследования у 4-х пациентов (6,2%) с изолированным снижением $СКФ_{цист}$, наблюдалось восстановление показателя до исходного уровня без ухудшения $СКФ_{кр}$. В двух случаях (3,1%) до исходного уровня восстанавливались оба ранее измененных показателя. В 6 аналогичных случаях достоверных изменений с предыдущим этапом не было. У 7 пациентов с изолированным снижением $СКФ_{цист}$ при поступлении, на 2-м этапе ПХБП подтверждалось изменением $СКФ_{кр}$. В то же время выявлены 2 новых случая ПХБП: 1 (1,6%) по $СКФ_{цист}$

и 1 (1,6%) по $СКФ_{кр}$. Общее количество случаев ПХБП во 2-й группе на 2-м этапе исследования составило 15 (23,4%). В том числе по двум показателям 6 (9,4%) и по показателю $СКФ_{цист}$ — 9 (14,1%). В 7 случаях (10,8%) ПХБП было диагностировано на ранней стадии по изменению уровня цистатина С и позже подтверждено изменением sCr.

Обсуждение

Сравнительный анализ количества случаев ПХБП в группах на этапах исследования представлен на рисунке 1. При поступлении в стационар достоверных различий между группами не было. В 1-й группе нарушения функции почек наблюдались у 33,3% пациентов, во 2-й у 29,3%. Причинами этих нарушений являлась ОДХСН. На 10-е сут. в 1-й группе количество ПХБП увеличилось до 47,4% за счет появления новых случаев, которые были выявлены с помощью контроля $СКФ$ по уровню цистатина С сыворотки. Новые случаи ухудшения функции почек наблюдались у 15,0% больных 1-й группы. Во 2-й группе на этом этапе количество ПХБП достоверно не изменялось по сравнению с предыдущим этапом, и наблюдалось у 23,4% пациентов. Новые случаи нарушения функции почек на этом этапе установлены у 3,1% пациентов. Сравнение количества новых случаев ПХБП в группах на 10-е сут. показало, что во 2-й группе их было меньше в 4,8 раза ($p < 0,05$). Восстановление ранее сниженной функции почек в 1-й группе на 10-е сут. произошло у 3,3% пациентов, во 2-й группе у 9,2%. Сравнительный анализ показал, что различия по количеству восстановлений в группах были недостоверны. Таким образом, программа профилактики позволила уменьшить количество новых случаев нарушений функции почек в процессе терапии ОДХСН и за счет этого снизить общее количество эпизодов ПХБП на 10-е сут. Влияния на количество восстановлений функции почек программа не оказала.

Заключение

Программа профилактики, включающая применение антагониста кальциевых каналов нитрендипина и замену однократных болюсных инъекций фуросемида на продленную внутривенную инфузию в комплексе терапии ОДХСН позволила достоверно уменьшить количество случаев ПХБП в 2,0 раза. Это связано с уменьшением в 4,8 раза количества новых эпизодов нарушения функции почек, проявляющихся в процессе терапии ОДХСН.

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

Литература/References

1. Waldum-Grevbo B. What Physicians Need to Know About Renal Function in Outpatients with Heart Failure. *Cardiology* 2015;131:130-8. doi:10.1159/000381012.
2. Al-Naher A, Pirmohamed M, Wright D, et al. Renal function monitoring in heart failure — what is the optimal frequency? A narrative review. *British J of clinical pharmacology*. 2018;84(1):5-17. doi:10.1111/bcp.13434.
3. Shen W, Wilcox CS, Brater DC, et al. Sodium and fluid excretion with torsemide in healthy subjects is limited by the short diuretic actions. *JANA*. 2017;6(10):e006135. doi:10.1161/JANA.117.006135.
4. Mareev VYu, Fomin OV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment *Cardiology*. 2018;58(S6):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
5. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Bagmanova NK, et al. The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study KHRONOGRAPH. *Russ J Cardiol*. 2018;23(2):91-101. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Багманова Н.Х. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(2):91-101. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.
6. Leonova E, Isajevs S, Rostoka E, et al. New 1,4-Dihydropyridines down-regulate nitric oxygen in animals with streptozotocin-induced mellitus and protect deoxyribonucleic acid against peroxynitrite action. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2016;119(1):19-31. doi:10.1016/j.cb.2014.06.027.
7. Evdokimova AG, Arcadieva GV, Evdokimov VV, et al. Combinet and organ-protective anti-hypertension therapy: possibilities of fixed combination of Nitrendipin and Enalapril. *Medicinskij sovet*. 2016;13:28-33. (In Russ.) Евдокимова А.Г., Аркадьева Г.В., Евдокимов В.В. и др. Комбинированная и органопротективная антигипертензивная терапия: возможности фиксированной комбинации нитредепина и эналаприла. *Медицинский совет*. 2016;13:28-33. doi:10.21518/2079-701X-2016-13-28-33.
8. Evdokimova AG, Kovalenko EV, Lozhkina MV, et al. Characteristics of diuretic therapy in chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):32-7. (In Russ.) Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В., и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):32-7.
9. Samatov IYu, Veynberg AL, Mezhin AV, et al. Correction of hypernatremia in severely burned patients. *Polytrauma*. 2018;2:35-40. (In Russ.) Саматов И.Ю., Вейнберг А.Л., Межин А.В., и др. Коррекция гипернатриемии у больных с тяжелой ожоговой травмой. *Политравма*. 2018;2:35-40.

Возможная связь реабилитационных аэробных тренировок и увеличения длины теломер хромосом

Аронов Д. М.

Известно, что в последние десятилетия широко применяются методы кардиореабилитации у больных после острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, после коронарных операций. Основным действующим фактором кардиореабилитации является программа физических тренировок, на её долю приходится существенная часть эффективности кардиореабилитации. С другой стороны, установлено, что физические тренировки и/или достаточная физическая активность человека влияет положительно на длину теломер человека. Допускается, что под влиянием кардиореабилитации улучшение течения заболевания, возможно, происходит вследствие увеличения длины теломер. Производился поиск работ, в которых изучается влияние тренировок на длину теломер больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нами были обнаружены работы, в которых выявлена положительная связь тренировок и удлинения теломер. В первую очередь это касается людей с предиабетом, избыточным весом, множественными факторами риска. Установлено важное значение тренировок у физических активных людей, спортсменов, особенно с большим спортивным стажем.

Представляется перспективным выполнение исследований (тренировки/теломеры) у больных после острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, после кардиохирургических операций.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):82–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-82-89>

Ключевые слова: теломера, теломераза, физические тренировки, кардиореабилитация.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Аронов Д. М. — д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии, ORCID: 0000-0003-0484-9805.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

aronovdm@mail.ru

ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ССС — сердечно-сосудистая система, СД 2 — сахарный диабет второго типа, $VO_2 \max$ — максимальное потребление кислорода, СЭС — социально-экономический статус, ФТ — физические тренировки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, bp (bases pairs) — пара оснований (единица длины теломер).

Рукопись получена 11.02.2019

Рецензия получена 17.02.2019

Принята к публикации 25.02.2019



Possible associations between recovery aerobic training and increasing the length of telomeres

Aronov D. M.

It is known that in recent decades, methods of cardiac rehabilitation have been widely used in patients after acute myocardial infarction, coronary syndrome and cardiac operations. The main active factor in cardiac rehabilitation is a program of physical training. On the other hand, it has been established that physical training and/or sufficient physical activity positively affects the length of human telomeres. It is assumed that under the influence of cardiac rehabilitation, the improvement in the course of the disease may be due to an increase in telomere length. We found studies with such positive associations. This primarily concerns people with prediabetes, overweight, multiple risk factors. We established the importance of training in physically active people, athletes, especially with great sports experience. It seems promising to perform studies (training/telomeres) in patients with history of acute myocardial infarction, acute coronary syndrome and cardiac surgery.

Несмотря на то, что в заголовке статьи фигурирует генетический термин “теломера”, суть статьи заключается в том, чтобы использовать физические нагрузки и тренировки в целях реабилитации больных с тяжёлыми кардиальными заболеваниями. Оказывается, что физические тренировки через воздействие на теломеры хромосом увеличивают продолжительность жизни и улучшают физическое состояние человека. В данном случае речь идёт о спортсменах, о людях с высокой нагрузкой в быту и на работе, о людях с факторами риска (избыточный вес, гиперлипкемия, нарушения липидного спектра крови),

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):82–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-82-89>

Key words: telomere, telomerase, physical training, cardiac rehabilitation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805.

Received: 11.02.2019 **Revision Received:** 17.02.2019 **Accepted:** 25.02.2019

но не о больных. Воздействуют ли тренировки на теломеры кардиальных больных, пока не известно. Иначе говоря, перед нами открывается перспектива серьёзных исследований.

Но прежде чем говорить о будущем, следует выяснить, что уже известно в данный момент об исследованиях у здоровых людей и спортсменов.

Теломеры — концевые участки хромосом, защищающие кодирующие последовательности от укорачивания (после каждого деления хромосомы длина теломеры укорачивается из-за неспособности ДНК-полимеразы в ходе репликации синтезировать

дочернюю отстающую цепь с самого конца. Отстающая цепь ДНК реплицируется короткими участками — фрагментами Оказаки, — синтез которых начинается с РНК-праймера, который затем замещается соответствующей последовательностью ДНК. Этот процесс на конце хромосомы невозможен. Для восстановления утраченных фрагментов теломер существует фермент теломеразы, способный добавлять на концы хромосом консервативные повторы *de novo*. Длина теломер оценивается количеством пар нуклеотидов (англ. “bases pairs, bp” — пара оснований) [1].

Проблема физических тренировок всегда была актуальной. В последние пятьдесят лет физические тренировки (ФТ) стали одним из важных и эффективных методов предупреждения и лечения различных заболеваний. Сейчас они применяются при первичной и вторичной медицинской профилактике и успешно — при кардиореабилитации.

Большую роль в пропаганде применения ФТ сыграла Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). Именно она явилась инициатором полного исключения из медицинской практики так называемого “щадающего” режима для больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в виде очень строгого и долгого постельного покоя. Вместо “покоя” и улучшения функциональной способности миокарда у больных при длительном строгом постельном режиме развивались серьезные осложнения, не только связанные с сердечно-сосудистой системой, но и с синдромом а-, гипокинезии [2]. ВОЗ предложила отказаться от практики неподвижности, начать раннюю активизацию больных с острым инфарктом миокарда, рекомендовать постоянный активный образ жизни. Идеология физической активности быстро распространилась на все сферы жизни и особенно у лиц с некоторыми факторами риска (избыточный вес и ожирение, гипергликемия, гипер-, дислипидемия и др.) [2].

В очень хорошо спланированном рандомизированном исследовании [3] изучали влияние постоянных **аэробных тренировок** с интенсивностью тренирующей нагрузки в пределах 45-60% от резерва ЧСС, **интервальных тренировок** по схеме чередования 4 мин интенсивной нагрузки — 4 мин отдыха и **резистивных нагрузок** (т.е. комбинированных аэробных + статических или анаэробных) по 45 мин за сеанс в течение 24 недель у физически неактивных здоровых добровольцев (возраст от 30 до 60 лет). Резистивные нагрузки выполнялись на 8 силовых тренажерах. Изучали активность теломеразы, CD3+, CD4+, CD8+, CD9+, CD16+/56+, CD3+/HLA-DR+ лимфоцитов и гранулоцитов, длину теломеров гранулоцитов и лимфоцитов, а также инсулиноподобный фактор роста-1, альфа-Клото, кортизол, факторы стресса. Изучали также максимальное потре-

бление кислорода ($VO_2 \max$) под влиянием аэробных нагрузок.

В результате выполненной работы удалось выявить, что под влиянием аэробных нагрузок (интенсивных постоянных и высокоинтенсивных интервальных) произошли достоверные и существенные изменения в состоянии теломер хромосом, в биохимических показателях крови и в $VO_2 \max$. Что касается резистивных тренировок, они оказались неэффективными по всем исследуемым параметрам. Не было изменений в состоянии людей контрольной группы.

На рисунке 1 представлены результаты исследования. Длина теломер лейкоцитов остается прежней в контрольной группе и в группе резистивных тренировок. Аэробная умеренно-интенсивная постоянная тренировка и высокоинтенсивная интервальная тренировка через 6 месяцев привели к увеличению длины теломер лимфоцитов на 218 bp ($p<0,024$), гранулоцитов на 248 bp ($p<0,026$). Высокоинтенсивные интервальные тренировки увеличили длину теломер лимфоцитов на 214 bp, гранулоцитов на 161 bp ($p<0,05$).

При аэробных и интервальных тренировках длина теломер лимфоцитов возросла на 214 bp, гранулоцитов — на 261 bp. В контрольной группе и при резистивных нагрузках наблюдалось небольшое укорочение теломер. Произошли значительные сдвиги в активности теломеразы. При аэробной постоянной тренировке активность теломеразы возросла на 298%, при аэробной интервальной тренировке — на 264%, ($p<0,05$ в обоих случаях). При резистивной тренировке теломеразы сохранила прежнюю активность.

Выше упоминалось, что авторы исследовали влияние тренировок на субпопуляцию лейкоцитов. Эффективное влияние на длину теломер и активность теломеразы было обнаружено в субпопуляции CD34+, являющейся предшественником гематopoэтических клеток. Резистивные тренировки на этот процесс никак не влияли.

Тренировки не оказали никакого влияния на стрессогенные факторы — инсулиноподобный фактор роста-1, альфа-Клото, иризин и кортизол. Положительные эффекты аэробных и интервальных тренировок не зависели от гормонов стресса.

Важными являются результаты влияния тренировок (интенсивных постоянных, т.е. с постоянной нагрузкой, и высокоэффективных интервальных) на главный фактор эффективности тренировок — на $VO_2 \max$. Разница в потреблении кислорода к концу исследования по сравнению с исходной составила 2,7 мл/мин/кг веса ($p<0,001$). Также высокостатистически была разница между двумя исследованиями концентрации лактатов крови (2 ммоль/л): 0,1 (0,6) и 0,8 (0,6), $p<0,001$. Снижение уровня лактатов крови под влиянием тренировок свидетельствует о положительном влиянии тренировок на окислительно-восстановительный процесс.

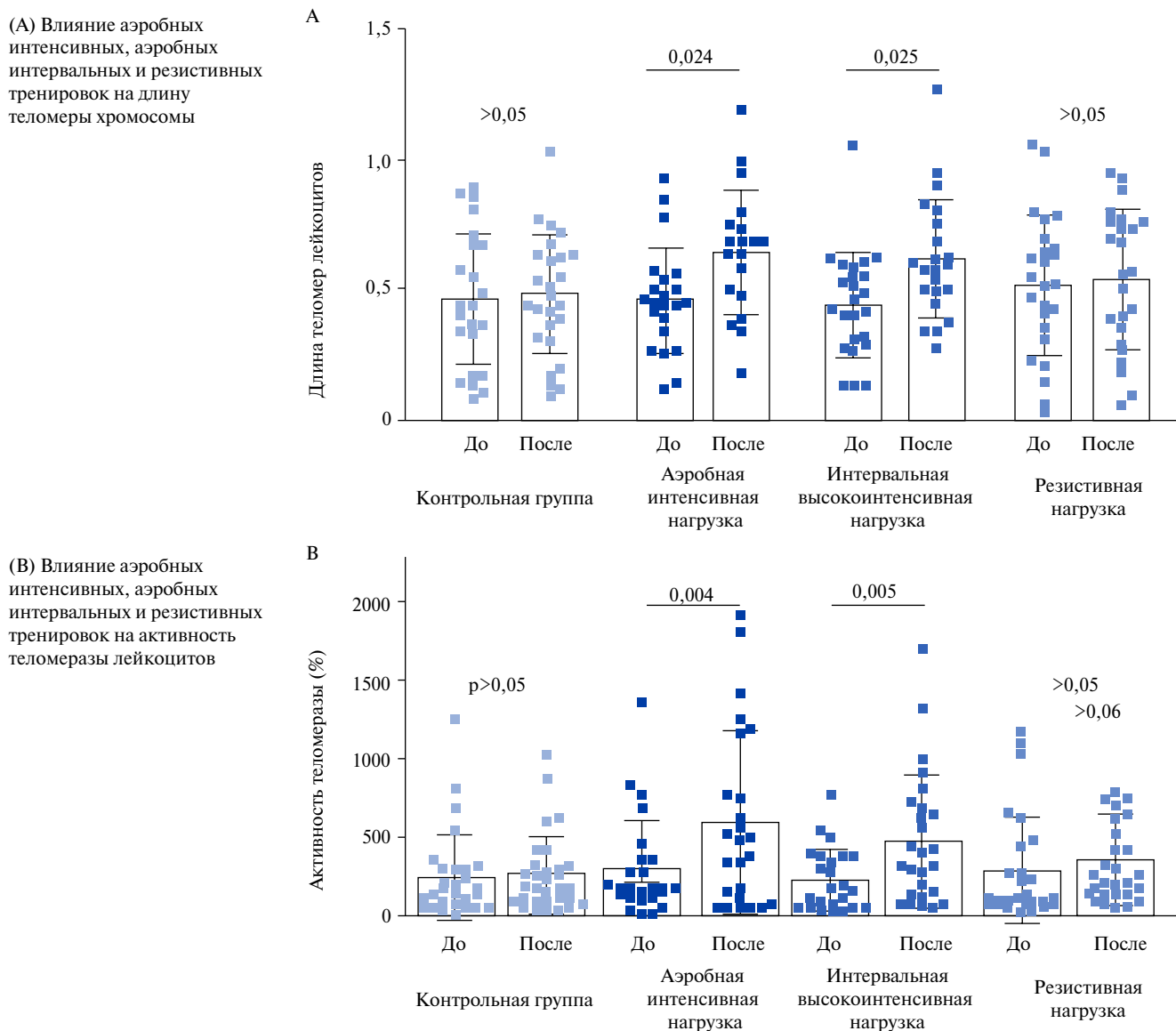


Рис. 1 (А, В). Влияние различных физических тренировок на длину теломер (А) и активность теломеразы (В) (Адаптировано из Werner K, et al. 2019).

Несмотря на то, что исходный возраст лишь незначительно влиял на относительную длину теломер, интересным результатом исследования авторов оказался следующий факт: скорость уменьшения теломер меняется с возрастом. Установлено, что укорочение теломер совпадает с увеличением длительности клеточного цикла из-за инактивации контрольных точек клеточного цикла. Таким образом, слабое влияние возраста на скорость укорочения теломер может быть объяснено наблюдениями, проведенными Хейфликом, согласно которым клетки эмбриональных тканей человека могут делиться лишь около 50 раз. Поэтому предположение, что “лимит” Хейфлика определяется исходной длиной теломеров и скоростью их укорочения, было подтверждено экспериментально [3].

В Bogalusa Heart Study (США) [4] изучали длину теломер у 450 белых и 185 афроамериканцев в возрасте

31,4 г. Они наблюдались в течение 6 лет. Авторы подчеркивают, что длина теломер оказалась достаточно вариабельной. У части участников исследования (афроамериканцы) были парадоксально удлиненные теломеры. Установлено, что укорочение теломер происходило в случае исходно более коротких теломер. У курящих людей они оказались короче, чем у некурящих. Таким образом, длина теломер может увеличиваться или уменьшаться в значительной степени в течение нескольких лет. Потеря теломерной ДНК из-за деградации или неполной репликации, по-видимому, компенсируется удлинением теломер, которое может включать синтез дополнительных повторов *de novo* ДНК-полимеразой. Этот специализированный комплекс обратной транскриптазы препятствует связанному с репликацией укорочению теломер путем добавления G-богатых

теломерных повторов к концам хромосом, стабилизируя их длину.

При уменьшении длины теломер происходит истощение активности клеток, что сопровождается развитием ряда кардиометаболических синдромов — избыточным весом, нарушением толерантности к углеводам, сахарным диабетом 2 типа (СД 2), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) и т.д. [5]. Установлено, что ФТ предотвращают продолжение указанного выше сценария жизни. Наблюдается положительная зависимость между ФТ и длиной теломер, что, видимо, способствует обратному развитию патологии [5]. Кроме того, статья суммирует результаты изучения проблемы старения через призму эпидемиологических исследований теломеразы. Их статья “Telomere Length in Epidemiology: A Biomarker of Aging, Age-Related Disease, Both, or Neither?”, т.е. “Длина теломер в эпидемиологии: биомаркер старения, заболеваний связанных со старением: и то и другое, или ни то ни другое?”. Представляя соответствующие доказательства по изучению состояния теломер и влияния на них различных патогенных синдромов, авторы приходят к выводу, что эпидемиологические исследования с изучением состояния теломер дают возможность утверждать, что длина теломер — маркер старения. Это фундаментальное утверждение является основой для дальнейших действий по изучению главных факторов, приводящих к старению. Среди этих факторов авторы особо выделяют оксидативный стресс и асептическое воспаление [5].

Выяснение молекулярных механизмов влияния ФТ может сыграть важную роль в предотвращении эпидемий хронических заболеваний и увеличении продолжительности жизни человека [6].

Авторы [7] изучали влияние интенсивных аэробных тренировок на биологический возраст и максимальное потребление кислорода — $\text{VO}_2 \text{ max}$ у пожилых и молодых людей ($n=10$ чел. в возрасте 66-77 лет и $n=10$ чел. в возрасте 22-27 лет). В каждой группе половина людей была спортсменами, половина — обычными практически здоровыми людьми, не занимающимися спортом. Средняя длина теломер определялась в биоптате *musculus vastus* бедра. Максимальное потребление кислорода исследовалось при работе на велоэргометре до утомления. На рисунке 2 представлены данные о длине теломер. Видно, что у пожилых спортсменов величина теломер достоверно больше, чем у неспортсменов того же возраста, а у молодых лиц она достоверно не различается. У пожилых спортсменов выявлена прямая корреляция между $\text{VO}_2 \text{ max}$ и относительной длиной теломеры ($p=0,02$). В других подгруппах такая закономерность отсутствовала. Это исследование отличается тем, что выявлена прямая корреляция не только между длиной теломер и аэробной нагрузкой высо-

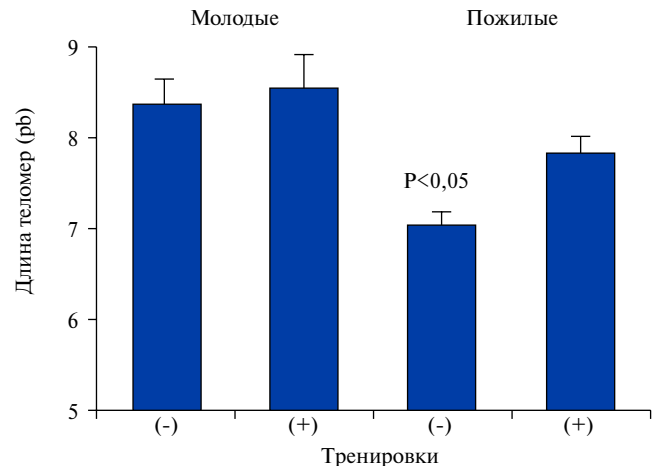


Рис. 2. Длина теломер у молодых и пожилых людей, не занимающихся и занимающихся физическими тренировками. (Адаптировано из Osthus JB, Sgura, et al. 2012).

кой интенсивности, но и такая же корреляция между длиной теломер и максимальным потреблением кислорода ($\text{VO}_2 \text{ max}$). Как известно, этот показатель является основным показателем общего здоровья организма. Он является связующим звеном между выживаемостью и состоянием теломер.

Такие же данные получены [8]. Эти авторы также включали в исследование молодых (18-32 лет) и пожилых (55-72 лет) людей, половина из которых занималась аэробными тренировками, другая обходилась без тренировок. На рисунке 2 длина теломер у молодых лиц, как тренирующихся, так и не тренирующихся, одинакова и имеет нормальный размер. У пожилых без систематических тренировок длина теломер лейкоцитов достоверно меньше, чем в трех других группах. Обращает на себя внимание отсутствие достоверной разницы между двумя группами молодых и группой пожилых, но тренирующихся лиц [8]. В этом же исследовании получены интересные сведения, свидетельствующие о более благоприятном исходе в зависимости от расовой принадлежности. У африканских пожилых мужчин длина теломер лейкоцитов была достоверно выше даже без физических тренировок, чем у их белокожих сверстников. При аранжировке когорты погибших в период исследования (с 1992г по 1998г) среди 1136 участников исследования случилось 468 летальных исходов. Исследуемые были в возрасте 73,9 лет в среднем. У лиц с коротким квартилем теломеры при стратификации по полу, возрасту, расе, летальность была на 60% выше, чем у больных с длинным квартилем (относительный риск 1,61; доверительный интервал 95%, 1,32-5,94, $P<0,007$). Различия рисков смерти вследствие рака, деменции, инсульта были недостоверны. Афроамериканцы обладали более длинными теломерами независимо от пола и возраста ($P<0,001$) [8]. Результаты исследований [9]

о значении расовой принадлежности и длины теломер полностью согласуются с результатами предыдущей работы [8].

Интересны результаты работ по количественному изучению энерготрат у людей с самыми разнообразными энерготратами в связи с их физической активностью [10]. В исследование было включено 34 мужчины и 35 женщин в возрасте 50–70 лет. Авторы распределяли участников исследования по энерготратам при физических нагрузках и определяли длину теломеры и активность теломеразы по различным квартилям энерготрат. В первой квартиле энерготраты равнялись 0–990, во второй — 991–2340, в третьей — 2341–3540, в четвертой — 3540 ккал/нед. Результаты исследования: у лиц второй квартили энерготрат оказались самые длинные теломеры. Во всех остальных квартилях длина теломер была меньше, разница между лицами остальных квартилей энерготрат была высоко достоверной. Другая особенность, наблюдаемая в этом исследовании — активность теломеразы между группами оказалась одинаковой. Таким образом, авторы установили, что имеется U-образное соотношение между энерготратами при физических нагрузках и относительной длиной теломер. Это означает, что высокие и низкие нагрузки действуют на теломеры отрицательно, умеренные (т.е. средние) нагрузки способствуют удлинению теломер. Этот феномен был выявлен на примере изучения длины теломер мононуклеарных клеток крови.

Считаем необходимым осветить эту тему ссылками на соответствующие результаты других исследований. Авторы [10] установили, что умеренная физическая активность лучше сочетается с увеличением теломер. Накапливается большее число исследований об эффективности тренировок умеренной интенсивности: они более доступны, более безопасны в противоположность влиянию высоких и очень высоких уровней тренировочных нагрузок. Это особенно важно при физических тренировках больных после острых состояний (ОИМ/острого коронарного синдрома (ОКС), операции на сердце и сосудах).

Низкий социально-экономический статус (СЭС) человека связан с меньшей продолжительностью жизни, но его влияние на старение неизвестно. В связи с тем, что процесс изнашивания лейкоцитарных теломер может быть индикатором биологического возраста человека, авторы проверили гипотезу о том, что низкое СЭС связано с изнашиванием теломер независимо от известных факторов риска, влияющих на процесс старения. В исследование [11] включено 1552 женщины-близнеца. Образцы венозной крови были взяты у всех женщин. Выделялись лейкоциты крови и использовались для экстракции ДНК. Были собраны сведения о трудовой деятельности, образовании, доходе, курении, физической активности участниц исследования.

Стандартная множественная линейная регрессия и мультивариантный анализ применялись для выяснения связи между низким СЭС и длиной теломер с поправкой на коварианты.

В нескольких подгруппах для проверки полученных результатов был произведен дискордантный близнецовый анализ. Длина теломер была вариабельной, но значительно короче в низкой СЭС-группе. Основная разница выявлена в длине теломер между лицами неручного труда и ручного. В СЭС-группе было 1632 пары оснований (единиц длины теломер) из которых 22,9 (-14%) учитывались по индексу массы тела, курению и физическим нагрузкам.

На рисунке 3 представлена зависимость значений длины теломер людей от СЭС с высокого (I) к низкому (IV и V). III-НР — означает неручной труд; III-РТ — ручной труд. Видно, что длина теломер у лиц высокого СЭС (столбцы I–III) и низкого СЭС (столбцы IV–V) существенно различаются. У групп IV–V длина теломер достоверно короче. При этом выделяются подгруппы III-НР (неручной труд) и III-РТ (ручной труд). Между этими двумя группами существенная разница в величине теломер в пользу лиц неручного труда.

В исследовании [12] была поставлена цель изучить взаимосвязь способности к деторождению с длиной теломер. Исследование проводилось в американской популяции женщин репродуктивного возраста (20–40 лет). Объектом исследования служили теломеры лейкоцитов, которые сопоставлялись с национальным стандартом ДНК женской популяции. Сведения о способности женщин рожать получали по специальному опроснику. В когорту исследуемых включено 1954 женщины из списка американской национальной службы здоровья и контроля питания (1999–2002). Установлено, что теломеры лейкоцитов у рожавших американских женщин репродуктивного возраста были на 4,2% короче, чем у бесплодных женщин. Авторы считают, что способность рожать и её история ассоциируются с ускорением клеточного старения. Выявленный феномен у женщин обладает большим значением, чем влияние ожирения или курения на теломеры женщин.

При исследовании роли хронической боли у 7816 человек в возрасте старше 20 лет не обнаружено её влияние на длину теломер. В этой когорте выявлено, что старение, пол, возраст, раса, национальность, образование, физиологический дистресс могут отрицательно влиять на теломеры [13].

Другая группа авторов [14] сосредоточила внимание на проблеме питания и задавалась вопросом: «Можем ли мы управлять старением»? Они указывают, что существует прямая корреляция между длиной теломер и продолжительностью жизни. Различные генетические, средовые факторы, диета, физическая активность, ожирение, стрессовые ситуации

влияют на продолжительность жизни через модулирование теломер.

Украинские специалисты [15] изучали длину теломер у 119 взрослых украинцев в возрасте 43–87 лет, имеющих нарушенную толерантность к углеводам. Изучали лодыжечно-плечевой индекс, уровень глюкозы натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки. Как и в предыдущей работе авторов обнаружен выраженный отрицательный эффект — у лиц с нормальным уровнем глюкозы натощак и после двухчасовой углеводной нагрузки обнаружена отрицательная связь между длиной теломер и старением. Не выявлено зависимости между длиной теломер и уровнем глюкозы натощак и после углеводной нагрузки по данным логистического регрессионного анализа с учётом возраста больных. У лиц с абдоминальным ожирением теломеры оказались значительно короче.

Физическая активность и спорт ассоциируются с большей относительной длиной теломер клеток. В берлинском исследовании “Старение II” [16] изучали длину теломер у лиц пожилого возраста, занимавшихся интенсивными спортивными тренировками и не занимавшихся тренировками. У лиц старше 61 года исследовали длину теломер в зависимости от видов, интенсивности и продолжительности занятий спортом. Следует отдать должное авторам в том, что предметом изучения стали около 15 названий факторов, способных влиять на относительную длину теломер человека; например, возраст отца и матери при рождении будущего спортсмена, доходы семьи и другое.

Авторы использовали 5 самостоятельных множественных моделей линейной регрессии изучаемых факторов. Продолжали тренировки 67,3% участников исследования, 19,4% занимались спортом только в возрасте 20–30 лет. Относительная длина теломер была больше у продолжающих занятия спортом ($n=456$), причём особенно у занимающихся тяжёлыми видами спорта ($n=138$) или имеющими высокую активность ($n=32$). Наибольшая длина теломер была у лиц, занимающихся спортом более 10 лет. Отмечалась положительная корреляция между состоянием длины теломер и физической активностью ($P<0,001$), у спортсменов до 10 лет занятий интенсивными видами спорта ($P=0,011$). Самые высокие показатели были у спортсменов, занимающихся интенсивными видами спорта более 40 лет ($P=0,001$). Занятия спортом только в возрасте 20–30 лет не оказали положительного влияния у пожилых бывших спортсменов ($P=0,21$).

Таким образом, продолжительное занятие спортом чётко ассоциируется с наличием более длинных теломер, особенно при продолжительном сроке физических нагрузок. Авторы считают, что они доказали эффективность продолжительных занятий спор-

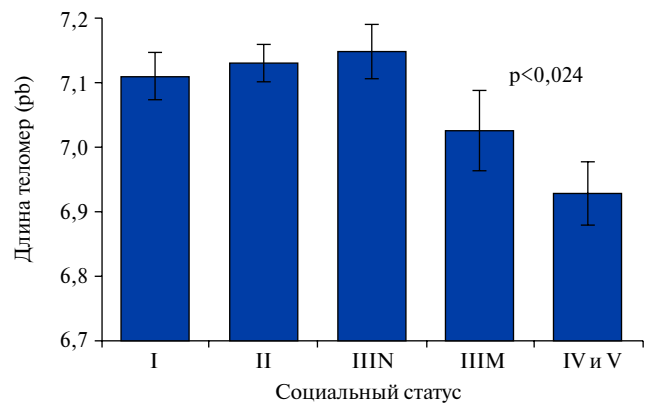


Рис. 3. Влияние социально-экономического статуса человека на длину теломер. (Адаптировано из Cherkas LF, Aviv A, et al. 2006).

том (более 10 лет), являющихся гарантом более длинных теломер и, соответственно, более благополучного старения. Следует отметить разные результаты, полученные авторами настоящего [16] и предыдущего исследований [11]. Данный вопрос имеет важное значение для реабилитации больных после ОИМ, ОКС, операций на сердце.

В исследовании [17] целью было выявление возможностей двух видов аэробных тренировок (умеренной интенсивности постоянной по мощности и высоко интенсивных интервальных). В исследование были включены в первую и вторую группу тренировок 20 и 19 женщин с низкой физической активностью, избыточным весом и с гипергликемией. Оба вида тренировок в одинаковой степени повысили $VO_2 \max$, снизили уровень фруктозамина, уменьшили число моноцитов ($p<0,05$ во всех случаях). Умеренные и интенсивные тренировки снизили число нейтрофилов крови. Нормализация уровня глюкозы произошла только у женщин с умеренной интенсивностью тренирующих нагрузок. Авторы рекомендуют именно этот вид тренировок женщинам с малой физической активностью, избыточным весом и нарушенной толерантностью к глюкозе. Авторами установлено, что у больных с гипергликемией и СД 2 только аэробные физические тренировки умеренной интенсивности снижали уровень сахара натощак и после углеводной нагрузки. В исследовании использовали также аэробные, но интервальные тренировки. Они отличаются от обычных (постоянных) тренировок тем, что 90% нагрузка ежеминутно прерывается минутным отдыхом. Этот вид тренировки не повлиял на уровень глюкозы. 90% нагрузка является очень высокой. Она не показана больным.

В исследовании [18] умеренная постоянная нагрузка оказалась и безопасной, и эффективной у больных в процессе реабилитации после ОИМ. Для установления оптимальной тренирующей нагрузки авторы сравнили 3 уровня интенсивности между собой и с данными контрольной группы. Нагрузки равня-

лись 50%, 75% и 90% от порогового уровня, выявленного в процессе велоэргометрии. Под наблюдением находилась также контрольная группа больных, лечившаяся у участкового доктора. Отмечено, что в их группе исследуемые параметры не изменились. Во всех трёх группах через 1 год тренировок максимальное потребление кислорода, показатели физической работоспособности достоверно выросли. Но у больных, тренировавшихся с 50% уровнем ФТ, было некоторое преимущество в улучшении переносимости нагрузок. К тому же при этом уровне тренировок ни у одного больного не было необходимости в оказании помощи во время тренировок, хотя в других группах бывали случаи прерывания тренировки в связи с какими-то неприятными ощущениями. С тех пор в СССР и России используется тренирующая нагрузка в пределах 50-60% от пороговой нагрузки по результатам нагрузочной ЭКГ-пробы. Несколько позже в 1999г было установлено, что низкий и высокий уровень тренирующей нагрузки одинаково повышают выживаемость больных после трансмурального инфаркта миокарда [19]. После 2000г американские и европейские рекомендации включают “низкие или умеренные” тренирующие нагрузки у кардиальных больных [20, 21].

Международный опыт показывает, что любые виды аэробных нагрузок при тренировках больных, как правило, эффективны. Неэффективными или даже нежелательными являются **статические нагрузки** и их более нежелательный вид — **резистивные (силовые)**, связанные с преодолением сопротивления (подъём, удержание, проталкивание груза). В сравнении с **динамическими (аэробными)** они слабее воздействуют на показатели ишемии миокарда — на продолжительность выполнения нагрузки до развития критериев остановки при ВЭМ пробе. Они совершенно нейтральны по отношению к ЧСС, показателям АД, ударному и сердечному выбросу. Они не влияют на липиды крови.

Возникает вопрос о возможности влияния ФТ после острых сердечно-сосудистых заболеваний на состояние теломер (их длины). В этом конкретном направлении нет никаких исследований. Имеются лишь возможные логические допущения типа: доказано, что 1) физические нагрузки увеличивают длину теломер, 2) ФТ больных после ОКС/ОИМ снижают смертность и улучшают течение болезни у постинфарктных больных. Напрашивается вопрос — являются ли ФТ причиной увеличения длины теломер у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими заболеваниями. Эта парадигма весьма интересна и сулит успешность изучения вопроса. Прямых исследований пока не существует. Следовательно, надо попытаться организовать исследования по этой проблеме. Необходимо также проанализировать результаты работ, имеющих какое-то отношение к рассматриваемому вопросу.

Приведённый выше обзор — теломеры и физические нагрузки/ФТ — более или менее убедительно говорит о том, что ФТ и достаточная бытовая физическая активность у обычных людей или у спортсменов способствуют увеличению длины теломер человека. С другой стороны, в последние десятилетия достаточно убедительно показано, что программы ФТ у кардиальных больных оказывают многогранный положительный эффект вплоть до снижения летальности у больных с ОИМ, ОКС, после кардиохирургических операций. Фактически речь идёт о том, как сохранять и улучшать жизнь кардиальных больных. Если под влиянием ФТ сокращается смертность больных и с другой стороны улучшается состояние теломер (правда, у других исследуемых групп), нельзя не признать эту парадигму весьма приемлемой для изучения.

В представленном обзоре речь шла о спортсменах, молодых и пожилых, лицах с ожирением и нарушением углеводного обмена. Работ, посвященных больным с ИБС, артериальной гипертензией и другими заболеваниями пока не обнаружено. Есть возможность подкрепить значение генетической предрасположенности течения ИБС, осложнённого ОИМ, на примере изучения течения ИБС у близнецов.

Среди 93500 поликлинических карт пациентов, перенесших ОИМ, авторы обнаружили 92 пары близнецов, перенесших ОИМ. По условиям отбора один из двух близнецов должен был проходить реабилитацию с ФТ, а другой(-ая) — нет [22].

Возраст близнецов был <60 лет. Один (одна) из этих близнецов проходил(-а) 3-4 недельную реабилитацию с физическими тренировками, а другой(-ая) — не проходил(-а). Исходный коронарный профиль риска у близнецов был одинаков. Но через 5 лет наблюдения за ними выявлены достоверные различия, наступившие за указанный срок. У реабилитированных больных было меньше случаев повторного ИМ (-67%; $P=0,028$), других крупных сердечно-сосудистых событий (-43%; $P=0,068$), артериальной гипертензии (-69%; $P=0,005$), наличия двух ФР (-64%; $P=0,008$). Материал был стандартизирован по полу, возрасту, многим клиническим и биохимическим параметрам. **В данном случае фактически произошло преодоление генетически предопределённого течения болезни за счёт применения ФТ по программе реабилитации.** Можно допустить, что в данном случае тренировки, возможно, улучшили состояние теломер и увеличили их длину и тем самым изменили судьбу реабилитированных пациентов. Безусловно, следует интенсивно изучать данный вопрос, касающийся миллионов человек.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015 Dec 04;350(6265):1193-8. doi:10.1126/science.aab3389.
- World Health Organization Series of technical reports № 270. Rehabilitation of persons with cardiovascular diseases. Geneva 1965. 62 ps. (In Russ.) ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения. Серия технических докладов № 270. Восстановление трудоспособности лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Всемирная организация здравоохранения, Женева 1965. 62 стр.
- Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, et al. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *Eur Heart J*. 2018 Nov 28. doi:10.1093/eurheartj/ehy585.
- Aviv A, Chen W, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 1;169(3):323-9. doi:10.1093/aje/kwn338.
- Sanders JL, Newman AB. Telomere Length in Epidemiology: A Biomarker of Aging, Age-Related Disease, Both, or Neither? *Epidemiol Rev*. 2013;35(1):112-31. doi:10.1093/epirev/mxs008.
- Denham JO, Brien BJ, Charchar FJ. Telomere Length Maintenance and CardioMetabolic Disease Prevention through Exercise Training. *Sports Med*. 2016; 46(9):1213-37. doi:10.1007/s40279-016-0482-4.
- Osthus IB, Sgura A, Berardinelli F, et al. Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52769. doi:10.1371/journal.pone.0052769.
- LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte Telomere Length is Preserved with Aging in Endurance Exercise-Trained Adults and Related to Maximal Aerobic Capacity. *Mech Ageing Dev*. 2010; 131(2):165-7. doi:10.1016/j.mad.2009.12.009.
- Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Kimura M, et al. Leukocyte telomere length and mortality in the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(4):421-9. doi:10.1093/gerona/glq224.
- Ludlow AT, Zimmerman JoB, Witkowski S, et al. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008. Oct;40(10):1764-71. doi:10.1249/MSS.0b013e31817c92aa.
- Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. *Aging Cell*. 2006; 5(5):361-5.
- Pollack AZ, Rivers K, Ahrens KA. Parity associated with telomere length among US reproductive age women. *Hum Reprod*. 2018 APR 1;33(4):736-44.
- Steward AM, Morgan JD, Espinosa JP, et al. Chronic Pain and Telomere Length in Community-Dwelling Adults: Findings From the 1999 to 2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pain*. 2017;18(12):1517-25. doi:10.1016/j.jpain.2017.08.006.
- Vidacek NS, Nanic L, Ravlic S, et al. Telomeres, Nutrition, and Longevity: Can We Really Navigate Our Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):39-47. doi:10.1093/gerona/glx082.
- Khalangot M, Krasnienkov D, Vaiserman A, et al. Leukocyte telomere length is inversely associated with post-load but not with fasting plasma glucose levels. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017;242(7):700-8. doi:10.1177/1535370217694096.
- Sabenroth D, Meyer A, Salewski B, et al. Sports and Exercise at Different Ages and Leukocyte Telomere Length in Later Life — Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *PLoS One*. 2015;10(12):e0142131. doi:10.1371/journal.pone.0142131.
- Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2015;119(5):508-16. doi:10.1152/jappphysiol.00334.2015.
- Aronov DM, Sharfnadel MG. Comparative evaluation of the effectiveness of various physical training methods with patients who have had a myocardial infarct. *Biull Vsesoiuznogo Kardiolog Nauchn Tsentra AMN SSSR*. 1985;8(2):76-82. (In Russ.) Аронов Д.М., Шарфнадель М.Г. Сравнительная оценка эффективности различных методов физических тренировок больных, перенесших инфаркт миокарда. *Бюллетень ВКНЦ*. 1985;8(2):76-82.
- Goble AJ, Worcester MUC. Best practice guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention: a synopsis Department of Human Services Victoria, 1999. p 273.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. Published online November 12, 2018. doi:10.1001/jama.2018.14854.
- Baessler A, Hengstenberg C, Holmer S, et al. Long-term effects of in hospital cardiac rehabilitation on the cardiac risk profile. A case-control study in pairs of sibling with myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 2001;22(13):1111-8.

Последствия эскалации и де-эскалации двойной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом в условиях реальной клинической практики

Шамраев Р. Л.^{1,2}, Илюхин О. В.², Иваненко В. В.¹, Мерзляков С. Г.¹, Лопатин Ю. М.²

В последние годы проблема переключения ингибиторов P2Y₁₂, получившая название эскалация и де-эскалация двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ), у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) стала предметом активного обсуждения.

Цель. Оценить частоту и клинические последствия перехода с тикагелора на клопидогрел и с клопидогрела на тикагелор в условиях реальной клинической практики у больных, перенесших ОКС.

Материал и методы. В открытое, наблюдательное исследование включено 308 пациентов с ОКС, среди них у 121 пациента (39,3%) была применена консервативная, а у 187 (60,7%) — инвазивная тактика ведения — чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). В группе консервативного лечения переключение с тикагелора на клопидогрел и обратно было выполнено у 7 (5,8%) и 12 (9,9%) пациентов, соответственно. В группе инвазивного лечения переходы с тикагелора на клопидогрел и обратно были отмечены у 42 (34,7%) и 41 (33,9%) больных, соответственно. Переключение с одного ингибитора P2Y₁₂ на другой происходило на 2–4 мес. от начала терапии. В качестве первичной конечной точки была выбрана частота развития следующих неблагоприятных событий: смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ.

Результаты. В обеих группах больных с ОКС при наличии факта переключения между P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов наилучшую выживаемость показали пациенты, у которых была зафиксирована эскалация ДАТТ. В свою очередь, при де-эскалации наблюдалось значительное снижение случаев дожития с наступлением одного из событий комбинированной конечной точки (ОР 2,88 при 95% ДИ 1,23–6,78; p<0,02).

Заключение. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте де-эскалации и эскалации ДАТТ, осуществляемой на амбулаторном этапе ведения больных, перенесших ОКС. Для уточнения последствий переключений ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов необходимо продолжение исследований, посвященных этой актуальной проблеме.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тикагелор, клопидогрел, транслюминальная баллонная ангиопластика, чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград;

²ВолГМУ, Волгоград, Россия.

Шамраев Р. Л.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии с ФД ФУВ, ORCID: 0000-0002-3337-7184, Илюхин О. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии с ФД ФУВ, ORCID: 0000-0002-4514-5145, Иваненко В. В. — к.м.н., главный врач, главный кардиолог областного комитета здравоохранения Волгоградской области, ORCID: 0000-0003-3271-5257, Мерзляков С. Г. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-1762-1773, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. I кардиологическим отделением, зав. кафедрой кардиологии с ФД ФУВ, ORCID: 0000-0003-1943-1137.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vip-hunter@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСспST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 12.09.2018

Рецензия получена 26.12.2018

Принята к публикации 03.03.2018



Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):90–97

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-90-97>

Consequences of escalation and de-escalation of double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome in real clinical practice

Shamraev R. L.^{1,2}, Ilyukhin O. V.², Ivanenko V. V.¹, Merzlyakov S. G.¹, Lopatin Yu. M.²

In recent years, the problem of P2Y₁₂ inhibitor switching, called escalation and de-escalation of double antiplatelet therapy (DAPT), in patients with acute coronary syndrome (ACS) has been the subject of active discussion.

Aim. To assess the frequency and clinical consequences of transition from ticagrelor to clopidogrel and from clopidogrel to ticagrelor in real clinical practice in patients with ACS.

Material and methods. Three hundred eight patients with ACS were included in the open, observational study. 121 patients (39,3%) receive conservative treatment, and 187 (60,7%) had invasive management tactics — percutaneous coronary interventions (PCI). In the group of conservative treatment switching from ticagrelor to clopidogrel and back was performed in 7 (5,8%) and 12 (9,9%) patients, respectively. In the second group switching from ticagrelor to clopidogrel and back were observed in 42 (34,7%) and 41 (33,9%) patients, respectively. Switching from one P2Y₁₂ inhibitor to another occurred on 2–4 months from the beginning of therapy. The frequency of the following adverse events was chosen as the primary end point: death, re-infarction, re-hospitalization due to the development of chest pain syndrome, the need for coronary angiography or PCI.

Results. In both groups of patients with ACS, the best survival was shown by patients who had an escalation of DAPT. In turn, during de-escalation, a significant decrease in survival cases was observed with the onset of one of the endpoint events (RR 2,88 with 95% CI 1,23–6,78; p<0,02).

Conclusion. The study indicates a high frequency of de-escalation and escalation of DAPT, carried out in the outpatient management of patients undergoing ACS. There is a need of additional issue-related studies.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):90–97

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-90-97>

Key words: acute coronary syndrome, ticagrelor, clopidogrel, balloon dilatation angioplasty, percutaneous coronary intervention, coronary artery disease, acute myocardial infarction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd; ²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Shamraev R. L. ORCID: 0000-0002-3337-7184, Ilyukhin O. V. ORCID: 0000-0002-4514-5145, Ivanenko V. V. ORCID: 0000-0003-3271-5257, Merzlyakov S. G. ORCID: 0000-0002-1762-1773, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137.

Received: 12.09.2018 **Revision Received:** 26.12.2018 **Accepted:** 03.03.2019

Антитромбоцитарные препараты играют ключевую роль в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеротромбозом, в том числе острого коронарного синдрома (ОКС). В настоящее время в клинических рекомендациях, посвящённых ведению больных с ОКС, подробно описано применение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов клопидогрела, prasugrela и тикагрелора [1-6]. При этом подчёркивается необходимость проведения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на протяжении 12 мес., а у отдельных групп пациентов и на более длительный срок [7-9]. Вместе с тем, в условиях реальной клинической практики, нередко наблюдается досрочное прекращение ДАТТ [10-11], а также переключения с одного ингибитора P2Y₁₂ рецепторов на другой [9, 12-14].

Клинические последствия ранней отмены ДАТТ у больных, перенесших ОКС, очевидны, и они ассоциируются с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [10]. В свою очередь, значение перехода с более мощных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов тикагрелора и prasugrela на клопидогрел и наоборот стало предметом активного обсуждения только в последние годы [14-16]. Более того, актуальность проблемы де-эскалации/эскалации ДАТТ у больных, перенесших ОКС, уже нашла своё отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК), посвящённых анти-тромбоцитарной терапии и реваскуляризации миокарда [4, 6].

Если первые исследования, посвященные де-эскалации/эскалации ДАТТ, делали фокус на оценку агрегационной способности тромбоцитов [16, 17], то в последующих работах уже изучались клинические исходы при подобных изменениях в терапии препаратами, прежде всего риск кровотечений [12, 14, 16-18]. При этом большинство исследователей сходятся во мнении о необходимости дополнительных исследований, посвящённых идентификации больных, у которых де-эскалация/эскалация ДАТТ может дать дополнительные преимущества, а также уточнению вопросов соотношения эффективности и безопасности такой тактики ведения пациентов, перенесших ОКС.

В свете вышеизложенного целью нашей работы стало изучение клинических последствий де-эскалации и эскалации двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших ОКС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Среди 1120 пациентов, госпитализированных в отделение реанимации Волгоградского областного клинического кардиологического центра с 09.2013 по 09.2014гг, выбраны 308 больных с диагнозом острый коронарный синдром с подъёмом и без подъ-

ёма сегмента ST (ОКСспST, ОКСбпST), которые были включены в открытое, ретроспективное, наблюдательное исследование. В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, а также сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на конечные результаты, в том числе неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), декомпенсация сахарного диабета (СД), заболевания почек и печени, сопровождающиеся нарушением функции этих органов.

Диагноз ОКСспST и ОКСбпST выставлялся в соответствии с текущими на момент исследования рекомендациями по ведению больных с данной патологией [1, 2].

Выбор между инвазивной или консервативной стратегией ведения больных с ОКС осуществлялся в соответствии с текущими рекомендациями на момент выполнения исследования [1, 2].

Длительность наблюдения за пациентами, перенесшими ОКС, составила 12 мес. При этом в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 мес. проводилась оценка клинического статуса больных, характера проводимой терапии, включая анализ классов и доз принимаемых лекарственных средств. Врачи-исследователи не влияли на изменения в медикаментозной терапии (включая переключения между ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов), проводимой врачами на амбулаторном этапе наблюдения.

В качестве первичной конечной точки была выбрана частота развития следующих неблагоприятных событий: смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. На проведение клинического исследования было получено разрешение регионального этического комитета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA v.10.0, MS Excel 7.0.

Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования и проверки нулевой статистической гипотезы использовались критерий хи-квадрата Мантеля-Хансцеля и точный критерий Фишера (для малых чисел с биномиальным распределением, если число наблюдений в одной или нескольких ячейках таблиц 2x2 было ≤5). Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли критерий Стьюдента. Для дихотомических переменных были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и соответствующие 95% доверительные интервалы (95% ДИ). При обработке данных

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Показатели	Всего (n=308)	Консервативное лечение (группа 1) (n=121)		Инвазивное лечение (группа 2) (n=187)		P	
		Клопидогрел (n=59)	Тикагрелор (n=62)	Клопидогрел (n=123)	Тикагрелор (n=64)	Группа 1	Группа 2
Средний возраст (лет)	59,1±7,3	58,7±7,6	59,8±7,3	59,5±7,2	58,6±7,1	0,932	0,92
Мужчины, n (%)	231 (75,0)	44 (74,6)	47 (75,8)	93 (75,6)	47 (73,4)	0,95	0,943
Перенесли ИМ до текущей госпитализации, n (%)	117 (38,0)	30 (50,8)	22 (35,5)	43 (35,0)	22 (34,4)	0,376	0,967
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	14 (4,5)	2 (3,4)	3 (4,8)	6 (4,8)	3 (4,7)	0,74	0,954
Фибрилляция предсердий, n (%)	21 (6,8)	6 (10,1)	5 (8,0)	7 (5,7)	3 (4,7)	0,768	0,961
Гиперхолестеринемия, n (%)	27 (8,8)	6 (10,1)	5 (8,0)	11 (8,9)	5 (7,8)	0,798	0,954
Курение, n (%)	100 (32,5)	22 (37,3)	21 (33,9)	37 (30,1)	20 (31,3)	0,677	0,938
Артериальная гипертензия, n (%)	278 (90,3)	53 (89,8)	56 (90,3)	112 (91,1)	57 (89,1)	0,987	0,873
Сахарный диабет, n (%)	54 (17,5)	13 (22,0)	12 (19,4)	18 (14,6)	11 (17,2)	0,897	0,79
ФВ ЛЖ, (%)	52,8±3,2	53,4±3,0	51,7±3,4	51,1±3,3	53,2±2,9	0,851	0,699
САД, мм рт.ст.	134,7±10,4	135,4±10,9	132,0±9,7	136,2±10,6	133,7±9,9	0,963	0,887
ДАД, мм рт.ст.	82,7±7,5	82,6±8,0	80,4±9,1	83,5±8,4	82,0±7,8	0,975	0,968
ЧСС, уд./мин	68,0±4,3	68,3±4,9	67,2±5,6	69,0±3,8	67,5±4,7	0,924	0,94
Стенозы коронарных артерий (ПМЖВ, ОВ, ПКА) >75%, ствола ЛКА >50%							
Отсутствие стенозов, нет n=41 (13,3%), n (%)		20 (33,9)	21 (33,9)	0 (0)	0 (0)	-	-
1 артерия, n=125 (40,6%), n (%)		10 (17,0)	11 (17,7)	70 (56,9)	34 (53,1)	0,982	0,929
2 артерии, n=77 (25,0%), n (%)		11 (18,6)	12 (19,4)	35 (28,5)	19 (29,7)	0,973	0,974
3 и более артерий, n=66 (21,4%), n (%)		18 (30,5)	18 (29,9)	18 (14,6)	11 (17,2)	0,986	0,705
Количество пораженных артерий							
Ствол ЛКА, n (%)		7 (6,7)	6 (6,0)	12 (5,4)	5 (4,2)	0,91	0,866
ПМЖВ, n (%)		28 (27,5)	30 (29,7)	71 (31,7)	36 (30,3)	0,738	0,82
ОВ, n (%)		18 (17,6)	21 (20,8)	46 (20,5)	30 (25,2)	0,699	0,378
ПКА, n (%)		33 (32,4)	32 (31,7)	65 (29,0)	34 (28,6)	0,84	0,955
Иные артерии (ДВ, а. <i>intermedia</i> , ЗМЖВ ПКА), n (%)		16 (15,8)	12 (11,8)	30 (13,4)	14 (11,7)	0,529	0,742

Сокращения: ОКС_{сп}ST — острый коронарный синдром с подъёмом ST, ОКС_{бп}ST — острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, ДВ — диагональная ветвь, ЗМЖВ ПКА — задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии, а. *intermedia* — промежуточная ветвь.

исследования применяли анализ выживаемости по методу Каплана. Различия между частотой тех или иных признаков и событий в группах оценивали с учетом критерия χ^2 . Кумулятивная выживаемость исследовалась методом Каплана-Мейера, тестирование сдвига кривых выживания по нормальному критерию проводилось при помощи Log-Rank test.

Значение величины p (p-value) $\leq 0,05$ было принято условием статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Клинико-инструментальные характеристики больных с ОКС, включённых в исследование, приведены в таблице 1.

В исследование было включено 308 пациентов с ОКС_{сп}ST и ОКС_{бп}ST, в возрасте от 52 до 67 лет (средний возраст 59,5±7,4 лет), у которых после оценки клинического течения заболевания и результатов коронарной ангиографии была выбрана либо инвазивная (n=187 или 60,3%), либо консервативная так-

тика лечения (n=121 или 39,7%). По основным клинико-инструментальным характеристикам эти две группы больных не отличались друг от друга. Вместе с тем, в группе инвазивного лечения преобладали пациенты с одно-двухсосудистым поражением коронарных артерий (158 больных или 84,5%) по сравнению с группой консервативного лечения (44 пациентов или 36,4%), p=0,029. При этом в группе инвазивного лечения 137 больных (73,3%) были госпитализированы после 24 ч от начала заболевания, а в группе консервативного лечения доля таких больных составила 86,0% (104 пациента), p=0,588.

Среди больных с ОКС, у которых была выбрана консервативная тактика лечения (группа 1, n=121), 59 (48,7%) пациентов получали комбинацию аспирина и клопидогрела, а 62 (51,3%) больных — сочетание аспирина и тикагрелора. В свою очередь в группе инвазивного лечения (группа 2, n=187) 123 (65,7%) пациента были на комбинации аспирина и клопидогрела, остальные 64 (34,3%) получали комбинацию

аспирина и тикагрелора (рис. 1). При этом у больных с ОКСбпСТ (n=219 или 71,1% от общего числа пациентов, включённых в исследование) частота использования клопидогрела и тикагрелора была сопоставима в группе 1 (89,8% и 79,0%, соответственно, p=0,947), в то время как в группе инвазивного лечения (группа 2) наблюдалось преимущественное использование клопидогрела (90,0%) против 15,6% применения тикагрелора (p=0,002).

В группе консервативной тактики ведения (группа 1) постоянного приёма ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов придерживались 47 (38,8%) пациентов на клопидогреле и 55 (45,5%) больных на тикагрелоре, переходы с клопидогрела на тикагрелор отмечены в 12 (9,9%) случаях, и в 7 (5,8%) случаях — с тикагрелора на клопидогрел. В группе инвазивного лечения (группа 2) 123 (65,8%) пациента находились на терапии клопидогрелем, а 64 (34,2%) — на тикагрелоре. У больных, принимающих клопидогрел, переключение на тикагрелор произошло у 41 (33,3%), а с тикагрелора на клопидогрел — у 42 (62,6%) пациентов. Остальные препараты, получаемые пациентами при выписке из стационара, представлены в таблице 2.

Частота развития первичной конечной точки и её компонентов у больных с ОКС, получавших ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов в процессе 12-месячного наблюдения, приведена в таблице 3.

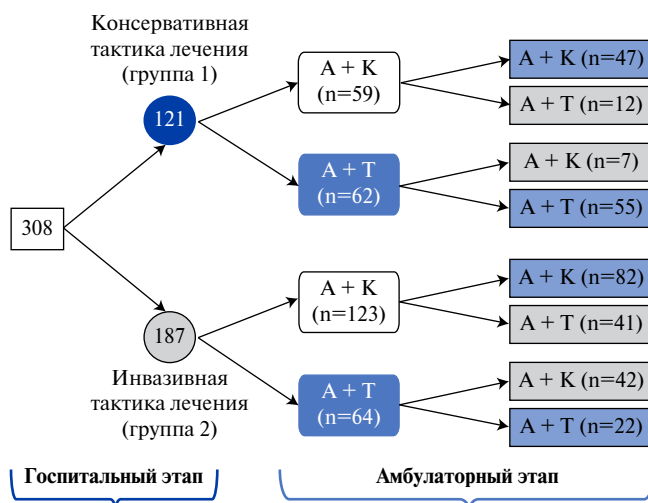


Рис. 1. Назначение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов больным с ОКС, включённым в исследование.

Примечание: А — ацетилсалициловая кислота, К — клопидогрел, Т — тикагрелор.

Таблица 2

Терапия, получаемая пациентами после выписки из стационара

Показатели	Всего (n=308)	Консервативное лечение (группа 1) (n=121)		Инвазивное лечение (группа 2) (n=187)		P	
		Клопидогрел (n=59)	Тикагрелор (n=62)	Клопидогрел (n=123)	Клопидогрел (n=59)	Группа 1	Группа 2
Аспирин, n (%)	280 (90,9)	46 (78,0)	53 (85,5)	118 (95,9)	63 (98,4)	0,484	0,926
Ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов, n (%)	278 (90,2)	44 (74,6)	48 (77,4)	122 (99,2)	64 (100)	0,917	0,984
Статины, n (%)	308 (100)	59 (100)	62 (100)	123 (100)	64 (100)	-	-
ИАПФ/Сартаны, n (%)	298 (96,8)	55 (93,2)	62 (100)	119 (96,7)	62 (96,9)	0,865	0,979
Антагонисты кальция, n (%)	104 (33,8)	24 (40,7)	30 (48,4)	31 (25,2)	19 (29,7)	0,438	0,721
β-блокаторы, n (%)	296 (96,1)	55 (93,2)	60 (96,8)	117 (95,1)	64 (100)	0,942	0,903
Нитраты, n (%)	136 (44,1)	35 (59,3)	33 (53,2)	43 (35,0)	25 (39,0)	0,631	0,857
Инсулин, n (%)	19 (6,2)	5 (8,5)	3 (4,8)	7 (5,7)	4 (6,2)	0,769	0,964
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	35(11,4)	8 (13,5)	9 (14,5)	11 (8,9)	7 (10,9)	0,968	0,905
Антикоагулянты, n (%)	21 (6,8)	6 (10,1)	5 (8,0)	7 (5,7)	3 (4,7)	0,868	0,961

Таблица 3

Развитие первичной конечной точки и её компонентов у больных с ОКС, получавших ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в процессе 12-месячного наблюдения

Показатели	Первичная конечная точка*	Смерть	Повторный ОИМ	Повторные госпитализации		
				В связи с болевым синдромом в груди	В связи с проведением повторной КАГ	В связи с проведением повторного ЧКВ
Больные с ОКС, получавшие клопидогрел (n=178)	133	0 (0%)	26 (19,6%)	47 (35,3%)	36 (27,1%)	28 (15,7%)
Больные с ОКС, получавшие тикагрелор (n=130)	105	2 (1,5%)	20 (19,0%)	38 (36,2%)	26 (24,8%)	17 (13,1%)
Всего (n=308)	238	2 (0,65%)	46 (14,9%)	85 (27,6%)	62 (20,1%)	45 (14,6%)

Примечание: * — первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ).

Первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ) была зафиксирована у 238 из 308 больных (в 133 и 105 случаях у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел и тикагрелор, соответственно). При этом, расхождение кривых Каплана-Мейера в пользу тикагрелора начиналось после 100 дней от начала терапии и сохранялось в процессе всего периода наблюдения, но не носило достоверного характера (относительный риск — ОР 1,51 при 95% доверительном интервале — ДИ 0,95–2,33; $p=0,053$) (рис. 2).

Развитие повторных инфарктов миокарда в процессе 12-месячного наблюдения было отмечено в 46 (14,9%) случаях. Повторные госпитализации, связанные с развитием болевого синдрома в грудной клетке,

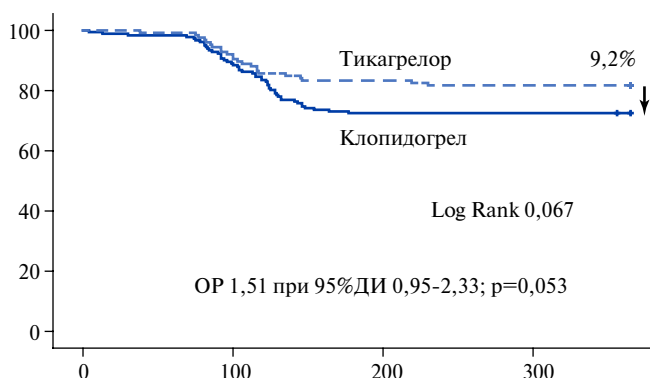


Рис. 2. Первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ) у больных с ОКС, получавших ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

потребностью в выполнении коронарной ангиографии и ЧКВ наблюдались в 27,6%, 20,1% и 14,6% случаев, соответственно. Достоверных различий между частотой развития первичной конечной точки и её отдельных компонентов в группах больных с ОКС, получавших терапию клопидогрелом или тикагрелором, обнаружено не было. Вместе с тем, прослеживалась некая тенденция к более низкой частоте повторных госпитализаций, связанных с проведением повторных ЧКВ (24 больных (18,0%) против 11 (10,5%) $p=0,059$).

Переключение с одного ингибитора P2Y₁₂ на другой происходило на 2–4 мес. от начала терапии. Переключение с тикагрелора на клопидогрел в группе 1 происходило в среднем на 102,7±3,2 день, в группе 2 — на 94,3±2,5 день ($p=0,343$). Среднее время перехода с клопидогрела на тикагрелор также достоверно не различалось и составило — 112,9±3,8 и 101,6±3,6 дней при консервативной и инвазивной тактиках, соответственно ($p=0,244$).

Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших ОКС в процессе 12-месячного наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия факта переключения между ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов, представлена в таблице 4.

Так, в группе 1 (консервативная тактика лечения) не было обнаружено достоверных различий по развитию первичной конечной точки и её отдельных компонентов, в зависимости от факта эскалации и деэскалации ДАТТ. Исключение составили лишь единичные случаи развития повторных госпитализаций в связи с проведением КАГ или ЧКВ. В группе пациентов с ОКС, подвергнутых инвазивной тактике лече-

Таблица 4

Первичная конечная точка и её отдельные компоненты у больных, перенесших ОКС в процессе 12-месячного наблюдения

Показатели		Первичная конечная точка	Смерть	Повторный ОИМ	Повторные госпитализации		
					В связи с болевым синдромом в груди	В связи с проведением повторной КАГ	В связи с проведением повторного ЧКВ
Переключение между ингибиторами P2Y ₁₂							
Группа 1 (консервативная тактика лечения)	Да (К→Т)	12	20	0 (0%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
	Нет (К→К)	47	37	0 (0%)	7 (14,9%)	16 (34,0%)	9 (19,1%)
	Да (Т→К)	7	16	0 (0%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)* ¹
	Нет (Т→Т)	55	35	0 (0%)	9 (16,4%)	15 (27,3%)	7 (12,7%)
Всего		121	108	0 (0%)	25 (20,7%)	42 (34,7%)	25 (20,7%)
Группа 2 (инвазивная тактика лечения)	Да (К→Т)	41	42	1 (2,4%)	5 (12,2%)	13 (31,7%)	12 (29,3%)
	Нет (К→К)	82	36	0 (0%)	6 (7,3%)	13 (15,9%)	9 (11,0%)
	Да (Т→К)	42	44	0 (0%)	9 (21,4%)* ³	14 (33,3%)	14 (33,3%)* ⁴
	Нет (Т→Т)	22	8	1 (4,5%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)
Всего		187	130	2 (1,1%)	21 (11,2%)	43 (23,0%)	37 (19,8%)
Всего		308	238	2 (0,7%)	46 (14,9%)	85 (27,6%)	62 (20,1%)

Примечание: К→Т — переключение с клопидогрела на тикагрелор, К→К — сохранение терапии клопидогрелом, Т→К — переключение с тикагрелора на клопидогрел, Т→Т — сохранение терапии тикагрелором. Достоверность различий данных: *¹ — $P<0,01$, *² — $P<0,005$, *³ — $P<0,03$, *⁴ — $P<0,01$.

ния (группа 2), также не было обнаружено достоверных отличий по первичной конечной точке и её отдельных компонентов. Вместе с тем, в этой группе больных достоверно чаще развивался повторный инфаркт миокарда в случае переключения с тикагрелора на клопидогрел по сравнению с неизменной терапией тикагрелором (21,4% vs. 4,5%, $p < 0,03$). Такое же различие было зафиксировано по случаям повторных госпитализаций, связанных с проведением КАГ (33,3% vs. 9,1%, $p < 0,01$). Подчеркнём при этом, что во всех случаях упомянутых выше различий речь шла о единичных наблюдениях. Развитие in stent стенозов и тромбозов стентов в группе инвазивной тактики лечения наблюдалось лишь в 4 случаях (2 при переходе с тикагрелора на клопидогрел и 2 — с клопидогрела на тикагрелор), потребовавших проведения повторного ЧКВ. Данных о развитии больших кровотечений (критерии PLATO) [19] в двух анализируемых группах больных с ОКС получено не было.

Однако в обеих группах больных с ОКС при наличии факта переключения между $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов наилучшую выживаемость показали пациенты, у которых была зафиксирована эскалация ДАТТ. В свою очередь, при де-эскалации наблюдалось значительное снижение случаев дожития с наступлением одного из событий комбинированной конечной точки (ОР 2,88 при 95% ДИ 1,23–6,78; $p < 0,02$) (рис. 3).

На момент включения больных в исследование мы руководствовались текущими рекомендациями ЕОК по лечению пациентов ОКСбпST и ОКСспST [1, 2]. Заметим, что в этих рекомендациях тема эскалации/де-эскалации ДАТТ у пациентов, перенесших ОКС, не обсуждалась. Однако уже в 2017г, а затем и в 2018г эта тема нашла своё отражение в рекомендациях ЕОК, посвящённых ДАТТ у больных коронарной болезнью сердца и реваскуляризации миокарда [4, 6]. В первых из них приводятся алгоритмы смены ДАТТ, основанной на результатах фармакодинамических исследований, и подчёркивается, что подобная практика не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности такого подхода [4]. А во вторых уже приводится рекомендация о возможности де-эскалации лечения ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов, основанная на результатах открытого многоцентрового рандомизированного исследования TROPICAL-ACS [15], в котором переключение от прасугрела или тикагрелора к клопидогрелу осуществлялись с учётом оценки функции тромбоцитов.

Представляется вполне очевидным, что потребность в смене терапии и переходе между ингибиторами $P2Y_{12}$ может возникать не только по клиническим причинам (например, побочные эффекты или непереносимость лекарств), но и в связи с рядом других факторов, напрямую не связанных с течением заболевания. По мнению Kupka D и Sibbing D [16],

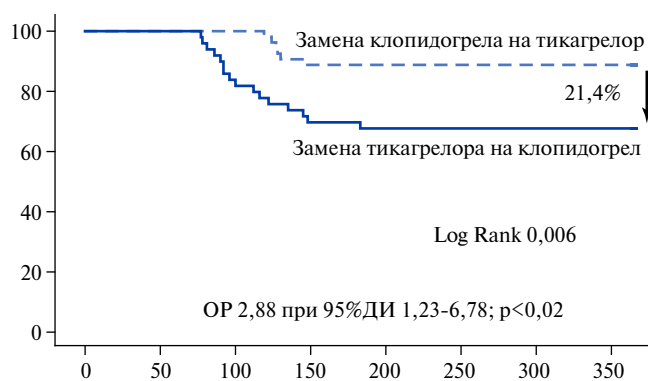


Рис. 3. Первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ) у больных с ОКС, с переключением между ингибиторами $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов.

аргументами в сторону де-эскалации являются предшествующее крупное кровотечение, анемия, клинически значимое кровотечение, социально-экономические факторы (страхование, высокая финансовая нагрузка данного лекарства для пациента, необходимость приёма пероральных антикоагулянтов, побочные эффекты мощных ингибиторов $P2Y_{12}$ (например, одышка у тикагрелора) и предполагаемый высокий риск кровотечения. В свою очередь, аргументами против де-эскалации авторы считают предшествующий тромбоз стента на адекватной антитромбоцитарной терапии, стентирование последней оставшейся коронарной артерии, более 3 имплантированных стентов, бифуркация с двумя имплантированными стентами, общая длина стента более 60 мм и лечение хронической полной окклюзии [16]. Несмотря на то, что рекомендации [4], ссылаясь на данные регистров, указывают на нечастое переключение ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов в условиях реальной клинической практики, по нашему мнению, вопрос о частоте и особенно времени таких переключений продолжает оставаться открытым.

По нашим данным, де-эскалация и эскалация ДАТТ имели место у 53 (43,8%) и 49 (26,2%) больных, подвергнутых консервативной и инвазивной тактикам ведения, соответственно. При этом следует подчеркнуть, что переход с одного ингибитора $P2Y_{12}$ на другой происходил в среднем на третьем месяце от начала заболевания. Мы не анализировали причины, которые лежали в основе де-эскалации/эскалации ДАТТ у больных, включённых в наше исследование. Вполне уместно предположить, что мотивом врачей осуществлять де-эскалацию или эскалацию ДАТТ на амбулаторном этапе наблюдения могли стать опасения, связанные с безопасностью исходно назначенной терапии, стремлением усилить ДАТТ, а также очевидные различия в стоимости антитромбоцитарных препаратов.

В целом более 1/3 больных, включённых в исследование, получили на амбулаторном этапе рекомендации по изменению ранее назначенной ДАТТ. Естественно, в рамках исследования, проводившегося в одном центре и включившего относительно небольшое количество пациентов, трудно судить об истинных размерах де-эскалации/эскалации ДАТТ у больных, перенесших ОКС. По-видимому, для ответа на этот вопрос потребуются проведение дополнительных наблюдательных исследований и регистров.

По нашему мнению, новизна полученных результатов, прежде всего, состоит в анализе последствий эскалации/де-эскалации ДАТТ, проводимый в относительно длительные сроки от начала заболевания. В настоящее время мы располагаем результатами нескольких исследований, в которых переключение ингибиторов P2Y₁₂, чаще де-эскалация ДАТТ, осуществлялось в более ранние сроки. Так, по данным открытого, одноцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) TOPIC, включившего 645 больных, [12], переключение с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел через 1 мес. после проведения ЧКВ у больных с ОКС сопровождалось в течение последующего года наблюдения достоверным снижением частоты кровотечений без увеличения риска развития ишемических событий. В другом наблюдательном исследовании реальной клинической практики CHANGE DAPT [13], включившем 2062 пациента, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием нового поколения, эскалация ДАТТ (переход с клопидогреля на тикагрелор через 16 мес. после ОКС) не приводила к снижению риска ишемических событий, но сопровождалась достоверным повышением риска больших кровотечений. По данным субанализа РКИ PRAGUE-18 [20], де-эскалация ДАТТ после выписки из госпиталя, проводимая по экономическим причинам у 481 больного, сопро-

вождалась более низким риском развития сердечно-сосудистых ишемических событий и меньшей частотой кровотечений.

В качестве основных ограничений можно считать ретроспективный характер нашего исследования, проведение его в одном центре, а также относительно небольшое число включённых пациентов. В нашем исследовании период времени, в течение которого происходили де-эскалация и эскалация ДАТТ, зависел от врача, осуществлявшего наблюдение на амбулаторном этапе, а не врачей-исследователей. Кроме того, мы не анализировали причины, лежащие в основе переключения одного ингибитора P2Y₁₂ рецепторов на другой. Вместе с тем, высокая частота де-эскалации/эскалации ДАТТ, наблюдаемая нами в условиях реальной клинической практики, диктует необходимость проведения крупных РКИ, посвящённого данной проблеме. По-видимому, в дизайне такого исследования принципиальное значение будет иметь выбор времени, в период которого будет происходить де-эскалация или эскалация ДАТТ.

Заключение

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте де-эскалации и эскалации ДАТТ, осуществляемой на амбулаторном этапе ведения больных, перенесших ОКС. По сравнению с эскалацией, де-эскалация ДАТТ сопровождалась более высокой частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для уточнения последствий переключений ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов необходимо продолжение дальнейших исследований, посвящённых этой актуальной проблеме.

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

Литература/References

1. Hamm C, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2011;(32):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehv236.
2. Steg G, James S, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2012;33(15). doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
3. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2016;(37):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur. Heart J. 2018 Jan 14;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
7. Goudevanos J, Xanthopoulos I, Dettreos S, et al. One-year Non-persistence With Contemporary Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Rev. Esp. Cardiol. 2016;69:790-3. doi:10.1016/j.rec.2016.03.028.
8. Tavlueva EV, Alekseenko AV, Gruzdeva OV, et al. Effects of switching of dual antiplatelet therapy in STEMI patients. Con. Med. 2017;5:47-52. (In Russ.) Тавлюева Е.В., Алексеев А.В., Груздева О.В. и соавт. Эффекты замены двойной антиагрегационной терапии у больных с инфарктом миокарда. Con. Med. 2017;5:47-52.
9. Yavelov IC. The possibility of individualization of the duration of dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. Clinical pharmacology and therapy. 2016;25(1):14-8. (In Russ.) Явелов И.С. Возможности индивидуализации длительности двойной антиагрегационной терапии после острого коронарного синдрома. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(1):14-8.
10. Chandrasekhar J, Baber U, Sartori S, et al. Patterns and associations between DAPT cessation and 2-year clinical outcomes in left main/proximal LAD versus other PCI: Results from the Patterns of Non-Adherence to Dual Antiplatelet Therapy in Stented Patients (PARIS) registry. Inter. J. Cardiol. 2017;243(15):132-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.049.
11. Ruda M, Averkov O, Khomitskaya Y. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study). Curr. Med. Res. Opin. 2017;19:1-8. doi:10.1080/03007995.2017.
12. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur. Heart J. 2017;38(41):3070-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.

13. Zocca P, van der Heijden L, Kok M, et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT. *EuroIntervention*. 2017;13(10):1168-76. doi:10.4244/EIJ-D-17-00634.
14. Rollini F, Franchi F, Cho J, et al. A head-to-head pharmacodynamics comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2016 Sep 14;37(35):2722-30. doi:10.1093/eurheartj/ehv744.
15. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
16. Kupka D, Sibbing D. De-Escalation of P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Therapy after Acute Coronary Syndromes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2018 Oct;48(10):863-72. doi:10.4070/kcj.2018.0255.
17. Bagai A, Peterson E, Honeycutt E, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Dec;4(6):499-508. doi:10.1177/2048872614564082.
18. Gurbel P, Bliden K, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and the effect of switching therapies: The RESPOND study. *Circulation*. 2010;121(10):1188-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456.
19. Husted S, James S, Becker R, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes*. 2012;5(5):680-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395.
20. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. and PRAGUE-18 Study Group. One-year Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study. *J. Am. Col. of Cardiol*. 2017;134:1603-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823/-/DC1.

Инфаркт миокарда и синдром Шерешевского-ТёрнераГалевич А. С.¹, Галеева З. М.¹, Балеева Л. В.¹, Сафина Э. Г.², Мурзина Е. А.², Кувшинова Л. Е.², Гизатуллина Н. Ф.²**Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):98–100**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-98-100>**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, синдром Тёрнера.**Конфликт интересов:** не заявлен.¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия.

Галевич А. С.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID:

0000-0002-9580-3695, Балеева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Сафина Э. Г. — зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-4315-3678, Мурзина Е. А. — врач-ординатор кардиологического отделения № 2, ORCID: 0000-0003-1275-2800, Кувшинова Л. Е. — зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2, ORCID: 0000-0003-1196-3331, Гизатуллина Н. Ф. — к.м.н., зав. патолого-анатомическим отделением, ORCID: 0000-0001-7677-2937.

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

Рукопись получена 12.02.2019

Рецензия получена 18.02.2019

Принята к публикации 25.02.2019

**Myocardial infarction and Turner syndrome**Galyavich A. S.¹, Galeeva Z. M.¹, Baleeva L. V.¹, Safina E. G.², Murzina E. A.², Kuvshinova L. E.², Gizatullina N. F.²**Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):98–100**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-98-100>**Key words:** myocardial infarction, Turner syndrome.**Conflicts of Interest:** nothing to declare.¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia.

Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Safina E. G. ORCID: 0000-0002-4315-3678, Murzina E. A. ORCID: 0000-0003-1275-2800, Kuvshinova L. E. ORCID: 0000-0003-1196-3331, Gizatullina N. F. ORCID: 0000-0001-7677-2937.

Received: 12.02.2019 **Revision Received:** 18.02.2019 **Accepted:** 25.02.2019

Синдром Шерешевского-Тёрнера (далее — Тёрнера) — генетическое заболевание, характеризующееся моносомией хромосомы X и сопровождающееся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом. Синдром Тёрнера встречается с частотой 1:2500 рожденных живыми девочек. Смертность при синдроме Тёрнера выше, чем в общей популяции женщин из-за более высокой распространенности сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний [1].

Впервые эта болезнь как наследственная была описана в 1925г советским эндокринологом Н.А. Шерешевским, который считал, что она обусловлена недоразвитием половых желёз, передней доли гипофиза и сочетается с врождёнными пороками внутреннего развития. В 1938г Тёрнер выделил характерную для этого симптомокомплекса триаду симптомов: половой инфантилизм, кожные крыловидные складки на боковых поверхностях шеи и деформация локтевых суставов. Этиология заболевания (моносомия по X-хромосоме) была раскрыта в 1959г. В нашей стране этот синдром принято называть синдромом Шерешевского-Тёрнера.

Наиболее частым кардиологическим проявлением синдрома Тёрнера являются пороки сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, аневризма аорты,

открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, двустворчатый аортальный клапан) — они встречаются в 50% случаев. Женщины с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом имеют большую вероятность возникновения мозгового инсульта или инфаркта миокарда [1]. Данных по распространенности инфаркта миокарда у пациенток с синдромом Тёрнера нет. Сочетание синдрома Тёрнера с инфарктом миокарда, по-видимому, редкое.

Приводим описание двух клинических случаев.

Пациентка Е., 28 лет. В 10 лет возрасте диагностирован синдром Шерешевского-Тёрнера. По результатам цитогенетического исследования от 5.07.2015: увеличение гетерохромативного района хромосомы 9, моносомия X (синдром Шерешевского-Тёрнера). Принимает заместительную гормональную терапию с 13 лет (фемостон). На фоне приема препарата менструации регулярные. У эндокринолога регулярно не наблюдалась. Уровень общего холестерина определяла в 2015г — 6,7 ммоль/л. С июля 2017г стала отмечать боли за грудиной при ходьбе, но значения этому не придавала. Второго июля 2018 года, пребывая на отдыхе на юге страны, в 9 вечера почувствовала сильные боли за грудиной, которые не купировались валидолом и корвалолом. Вызванная бригадой скорой

помощи зафиксировала на ЭКГ элевацию сегмента ST в отведениях V1-V5. Пациентка была госпитализирована в стационар районной больницы. Было проведено обезболивание наркотическими анальгетиками, назначены антиагреганты (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), бета-блокатор, сартан (из-за известного кашля на ингибиторы АПФ), статин. Тромболизис не проводился. Возможности для проведения коронарной ангиографии не было. Через 2 недели пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии и благополучно добралась до основного места проживания. Боли за грудиной при ходьбе сохранялись, в связи с чем решила обследоваться в стационаре.

При поступлении в стационар 16.08.2018: состояние пациентки удовлетворительное, пульс 74 уд./мин, АД 100/60 мм рт.ст., тоны сердца ритмичные ясные, шумы не выслушиваются, в легких дыхание везикулярное.

ЭКГ от 16.08.2018: синусовый ритм 67 в мин, комплексы QS в отведениях aVL, V2-V4 с элевацией сегмента ST.

Отрицательные зубцы T в отведениях I, aVL, V2-V5, двухфазный в отведении V6.

Общий анализ крови без изменений. Липидный профиль крови: общий холестерин 3,8 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности 2,1 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности 1,3 ммоль/л, триглицериды 0,86 ммоль/л.

Эхокардиография от 17.08.2018: истончение миокарда до 0,3 см и дискинез в области верхушки левого желудочка, акинез всех апикальных сегментов, выраженный гипокинез передне-перегородочных сегментов, гипокинез базального и медиального передних сегментов. Фракция выброса левого желудочка по Симпсону 40%.

Коронарная ангиография от 20.08.2018: тип коронарного кровообращения — правый. Передняя нисходящая артерия — стеноз проксимального сегмента в пределах 90%. Огибающая артерия и правая коронарная артерия — изменений контуров не обнаружено. С учетом клинических проявлений и проксимального расположения стеноза передней нисходящей артерии было принято решение о ее стентировании, которое было успешно проведено.

Сцинтиграфия миокарда от 22.08.2018: признаки обширного дефекта перфузии миокарда левого желудочка в бассейне кровоснабжения передней нисходящей артерии с максимальным поражением до степени отсутствия перфузии в области верхушки и в проекции прилегающего апикального переднего сегмента; умеренная гипоперфузия в проекции передне-перегородочных, медиального и базального передних, частично передне-боковых сегментов — общий объем поражения миокарда левого желудочка составил около 43%. Локальная сократимость: выра-

женная гипо- и акинезия сегментов верхушечной области, медиального и базального передне-перегородочных, медиального переднего сегментов. Фракция выброса левого желудочка — 45%.

Пациентка Е. была выписана в удовлетворительном состоянии через 6 дней. Рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, аторвастатина с последующим наблюдением у врача-кардиолога.

Второй случай инфаркта миокарда у пациентки с синдромом Шерешевского-Тёрнера оказался более драматичным.

В приемный покой клиники 12.01.2019 в 18.34 доставлена пациентка Ч., 34 года. Анамнез собран со слов матери. Синдром Шерешевского-Тёрнера диагностирован в детстве, лекарств не принимает. Наследственность отягощена — отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 35 лет.

Накануне в течение двух дней неоднократно возникали жгучие боли за грудиной без четкой связи с внешними факторами, которые купировались самостоятельно. С утра 12.01.19 чувствовала себя неплохо. Вечером вышла на улицу и во время ходьбы в 17.15 появились интенсивные жгучие и сжимающие боли за грудиной. Пациентка попыталась идти дальше, но боли стали нарастать, появилась выраженная слабость (со слов матери — пациентка обмякла), появился холодный обильный пот. Была вызвана бригада скорой помощи. На зарегистрированной ЭКГ обнаружены признаки инфаркта миокарда нижней и передне-боковой стенок левого желудочка. Артериальное давление не определялось. На догоспитальном этапе были введены наркотический анальгетик, дофамин, антиагреганты, гепарин. В приемном покое клиники признаки кардиогенного шока. Артериальное давление 40/20 мм рт.ст. Пульс 100 уд./мин. Заторможена, на вопросы отвечает односложно. На ЭКГ: элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF и в V5-V6.

Пациентка экстренно транспортируется в рентгенооперационную из приемного покоя. Немедленно начата инфузия норадреналина в дозе 0,5 мкг/кг/мин. Во время транспортировки у пациентки зарегистрирована остановка кровообращения. В 18.35 сознание отсутствует, самостоятельное дыхание отсутствует, пульс на магистральных артериях не определяется. По монитору асистолия. Начаты реанимационные мероприятия: непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких, в вену адреналин 1,0 на физиологическом растворе. В 18.36 восстановлен синусовый ритм. Пациентка в сознании, заторможена, но на вопросы отвечает по существу. Артериальное давление 50/30 мм рт.ст., число сердечных сокращений 78 в минуту. Пациентка доставлена в рентгенооперационную в 18.37. Продолжено введение в вену норадреналина в дозе 0,5 мкг/кг/мин на физиологическом рас-

творе. В рентгеноперационной в 18.45 возникла фибрилляция желудочков, немедленно начата сердечно-легочная реанимация, электроимпульсная терапия. После дефибрилляции редкий идиовентрикулярный ритм с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут оказались безуспешными. В 19.15 12.01.2019 констатирована биологическая смерть пациентки. Визуализировать коронарное русло не удалось, коронарная ангиография была остановлена на этапе установки интродюсера в правую бедренную артерию.

В анализах крови: лейкоцитоз — $19,5 \times 10^9$; тромбоцитоз — 426×10^9 ; глюкоза плазмы крови 22 ммоль/л; тропонин I — 0,2 нг/мл (норма 0-1 нг/мл).

Направлена на патологоанатомическое исследование с диагнозом: Основное заболевание: ИБС: инфаркт миокарда передне-боковой стенки, нижней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST от 12.01.2019. Осложнения основного: Острая сердечная недостаточность по Killip IV. Кардиогенный шок. Фибрилляция желудочков (12.01.2019). Асистолия. Сопутствующие заболевания: Синдром Шерешевского-Тёрнера. Сахарный диабет?

Данные аутопсии: повторный трансмуральный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка; передне-перегородочный постинфарктный рубец миокарда (общая площадь измененного миокарда 20 см^2); устьевой стеноз 70% правой коронарной артерии; стеноз 70% проксимального сегмента срединной артерии; стеноз 70% дистальной части огибающей артерии; гипоплазия передней нисходящей артерии; острое полнокровие почек, печени, надпочечников, миокарда, легких, интерстициальный отёк лёгких, отёчно-геморрагический панкреатит.

Обсуждение

В обоих клинических случаях (по данным коронарной ангиографии в первом случае и по данным

аутопсии во втором случае) был обнаружен выраженный коронарный атеросклероз, приведший к развитию инфаркта миокарда. На основании этого можно предположить, что у пациенток с синдромом Шерешевского-Тёрнера из-за выраженных гормональных нарушений были снижены или отсутствовали защитные механизмы, характерные для женщин молодого возраста. Наряду с этим у пациенток с синдромом Тёрнера регистрируется дислипидемия, но чаще всего она связана с ожирением, сахарным диабетом или отсутствием гормонозаместительной терапии. Совместно с нарушениями липидного обмена при синдроме Тёрнера повышен риск тромботических осложнений. Эти осложнения связывают с дисбалансом прокоагуляционной и фибринолитической систем. Так, повышенный уровень фибриногена выявлялся у 65% женщин с синдромом Тёрнера [1]. По-видимому, в обоих приведенных нами случаях имели место нарушения как липидного обмена, подтвержденные данными исследований коронарных артерий, так и тромботические нарушения, приведшие к быстрому некрозу миокарда.

Заключение

Приведенные случаи позволяют выделить следующие клинко-морфологические особенности инфаркта миокарда при синдроме Шерешевского-Тёрнера:

1. молодой возраст женщин;
2. выраженный атеросклероз коронарных артерий (несмотря на пол и возраст);
3. быстрое возникновение некроза миокарда (даже при отсутствии полной окклюзии коронарных артерий).

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

Литература/References

1. Cardiovascular Health in Turner Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11:e000048. doi:10.1161/HCG.0000000000000048.

Этапный подход лечения пациента с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями

Артюхина Е. А., Стребкова Е. Д., Ревিশвили А. Ш.

Представленный клинический случай демонстрирует индивидуальный выбор этапного комплексного подхода к интервенционному лечению пациента с ишемической болезнью сердца и желудочковыми тахикардиями, направленный на реваскуляризацию миокарда и интервенционное устранение желудочковых тахикардий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):101–105

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-101-105>

Ключевые слова: желудочковые тахикардии, радиочастотная абляция, субстратное картирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия.

Артюхина Е. А.* — д.м.н., зав. отделением электрофизиологических рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий, ORCID: 0000-0001-

7065-0250, Стребкова Е. Д. — ординатор 1 года по специальности сердечно-сосудистая хирургия, ORCID: 0000-0001-5837-7255, ResearcherID: C-3956-2019, Ревিশвили А. Ш. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ORCID: 0000-0003-1791-9163.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
artelena.71@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

Рукопись получена 16.01.2019

Рецензия получена 02.02.2019

Принята к публикации 11.02.2019



Staged approach to treating a patient with coronary artery disease and ventricular arrhythmias

Artyukhina E. A., Strebkova E. D., Revishvili A. Sh.

The presented clinical case demonstrates an individual choice of a staged comprehensive approach to interventional treatment of a patient with coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmias, focused on myocardial revascularization and interventional abolition of ventricular tachyarrhythmias.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):101–105

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-101-105>

Key words: ventricular tachyarrhythmias, radiofrequency ablation, substrate mapping.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Artyukhina E. A. ORCID: 0000-0001-7065-0250, Strebkova E. D. ORCID: 0000-0001-5837-7255, ResearcherID: C-3956-2019, Revishvili A. Sh. ORCID: 0000-0003-1791-9163.

Received: 16.01.2019 **Revision Received:** 02.02.2019 **Accepted:** 11.02.2019

Жизнеугрожающие, гемодинамически нестабильные, быстрые желудочковые тахикардии (ЖТ), трепетание и фибрилляция желудочков являются наиболее важными факторами риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС). Ежегодная частота возникновения ВСС варьирует от 0,36 до 1,28 случая на 1 тыс. населения. Согласно расчетным данным, в России от ВСС ежегодно умирает 200–250 тыс. человек, в Германии регистрируют 100 тыс. случаев, а в США — 100–200 тыс. случаев ВСС в год [1].

Основная стратегия лечения пациентов с наличием структурного заболевания сердца и ФВ $\leq 35\%$ это имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). При этом, принцип первичной и вторичной профилактики ВСС в виде имплантации ИКД снижает смертность, но не влияет на повторяющиеся эпизоды ЖТ, а лечение антиаритмическими препаратами может сопровождаться побочными эффектами. Поэтому в настоящее время катетерная абляция рас-

сматривается как один из методов лечения желудочковых нарушений ритма сердца [2].

Клинический случай

Пациент Н., 67 лет, поступил с жалобами на частые приступы учащенного ритмичного сердцебиения, сопровождающиеся головокружением, потерей сознания, болями за грудиной, давящего характера.

Из анамнеза заболевания:

Трижды (1992г, 2011г и 2012г) перенес острый инфаркт миокарда. С 2014г появились жалобы на приступы ритмичного сердцебиения, сопровождающиеся головокружением, эпизодами пресинкопального состояния. Последний год приступы участились, купируются самостоятельно или наружной кардиоверсией. На коронароангиографии — выявлен стенозирующий атеросклероз огибающей артерии (ОА), передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и правой коронарной артерии (ПКА).

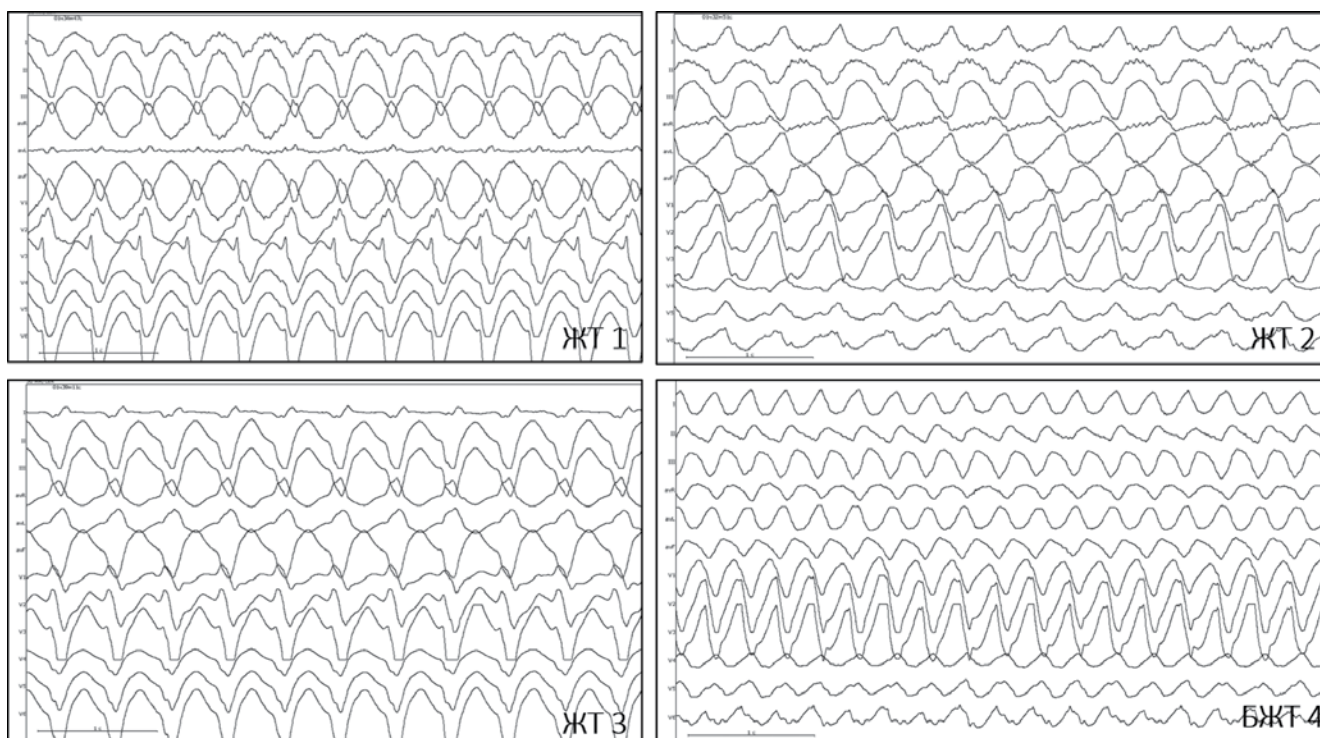


Рис. 1. Полиморфные желудочковые тахикардии (ЖТ 1,2,3) и быстрая ЖТ 2.

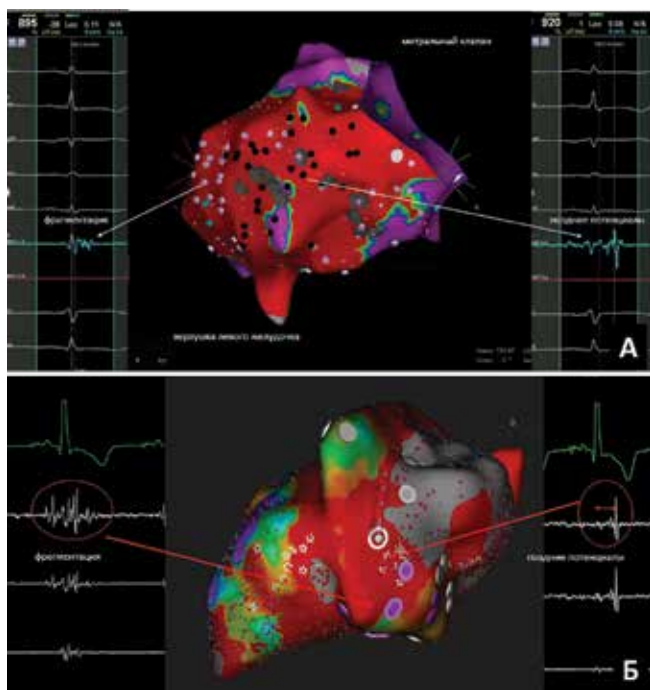


Рис. 2 (А, Б). Вольтажная карта левого желудочка. Carto 3 (А), Rhythmia (Б).

Результаты объективного обследования:

При поступлении на ЭКГ приступы желудочковой тахикардии четырех морфологий (рис. 1).

По данным ЭхоКГ: фракция выброса (ФВ) по Симпсону — 39%. Увеличение размеров левых полостей сердца и ПП. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Наруше-

ние диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) по 1 типу. Рубцовые изменения базального и средне-заднего сегмента ЛЖ. Митральная регургитация 1,5-2 степени, узкой струей. Сократительная функция ЛЖ снижена.

Диагноз: ИБС. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (субтотальный стеноз ОА). Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз от 1992г, 2011г, 2012г. Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Гипертоническая болезнь III стадии, очень высокого риска (риск 4). ХСН ПА 3ФК (NYHA).

Предварительный план лечения состоял в одномоментном выполнении коронарного шунтирования с криоаблацией аритмогенных зон на открытом сердце. Поэтому **первым этапом** для индукции тахикардии, определения локализации и верификации аритмогенного субстрата было проведено эндокардиальное электроанатомическое картирование. При программируемой двумя экстрастимулами (550-380-320 мс) стимуляции индуцирована ЖТ с меняющейся длительностью цикла (ДЦ) 480-440-300 мс и левосторонним фронтом активации, гемодинамически нестабильная. Выполнена наружная кардиоверсия 200 Дж с восстановлением синусового ритма. Через транссептальный доступ и с использованием CARTO 3 (Biosense Webster) выполнено построение вольтажной карты ЛЖ, верифицированы зоны рубца, низкого вольтажа и поздних потенциалов в ЛЖ (рис. 2 А).

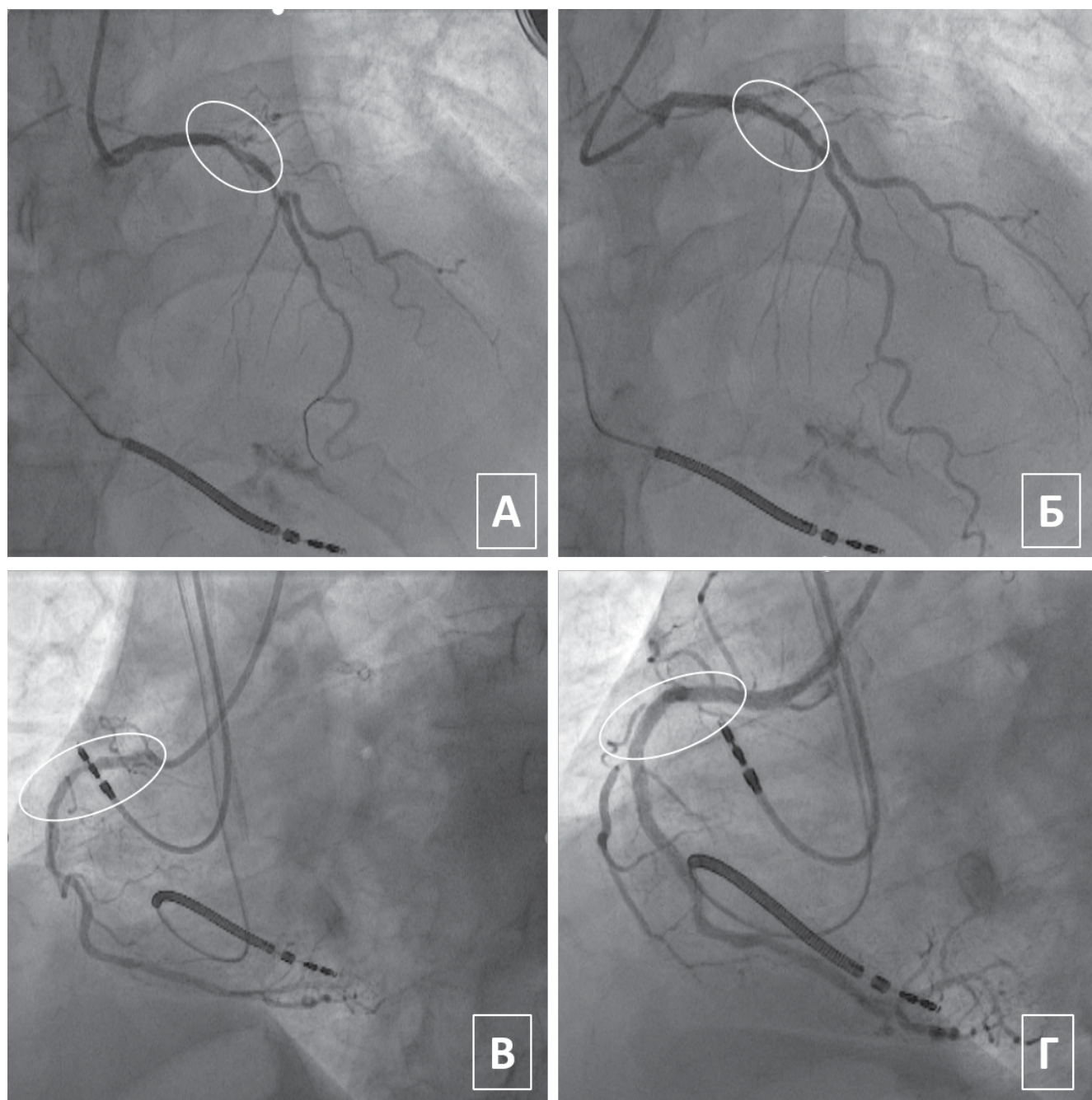


Рис. 3 (А, Б, В, Г). Коронарография до и после стентирования.

Примечание: А — до (стеноз 75%) и Б — после стентирования ПМЖВ, В — до (тандемный стеноз средней трети 75% и 80%) и Г — после стентирования ПКА.

В дальнейшем, в связи с тяжестью состояния пациента, от открытой операции решено воздержаться, и был выбран малоинвазивный подход.

Второй этап — имплантация двухкамерного ИКД, оснащенного системой удаленного мониторингирования.

Третий этап — чрескожное коронарное вмешательство: транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием средней трети ПМЖВ средней трети ПКА (рис. 3).

Четвертый этап — субстратная радиочастотная абляция. Под комбинированной анестезией выполнен транссептальный доступ и проведен картирующий электрод Orion (Boston Scientific) и с использованием системы Rhythmia (Boston Scientific) построена высокоплотная амплитудная карта, зоны фрагментированной и поздней желудочковой активности ЛЖ (рис. 2 Б). Выполнены радиочастотные воздействия до исчезновения поздних потенциалов желудочков и изолинии в областях фрагментации (рис. 4 А, Б, В).

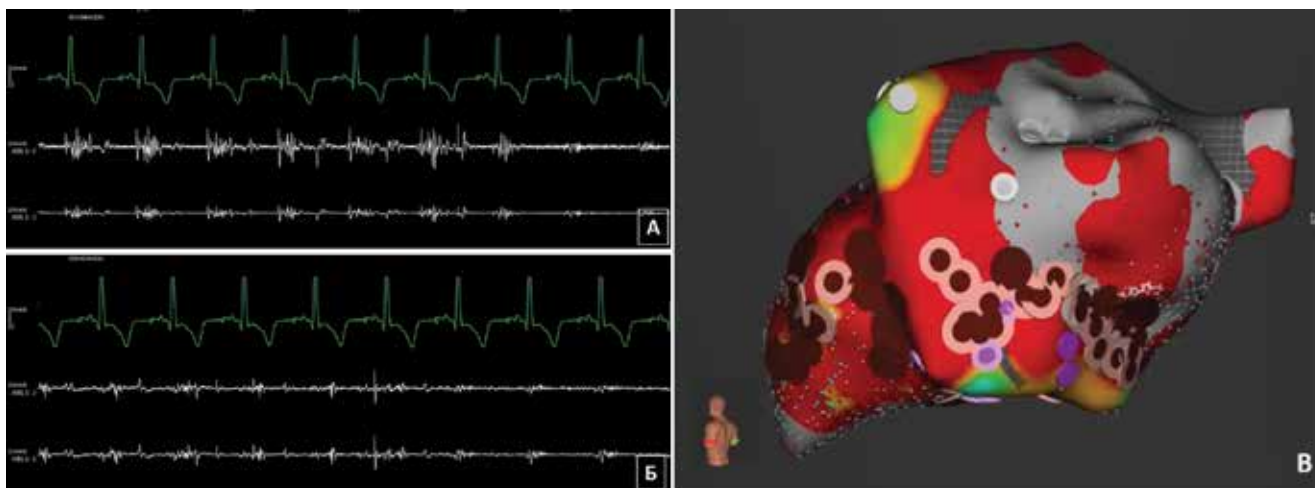


Рис. 4 (А, Б, В). Радиочастотная абляция.

Примечание: электрограмма устранения фрагментированной активности (А), поздних потенциалов (Б), области радиочастотной абляции (В).

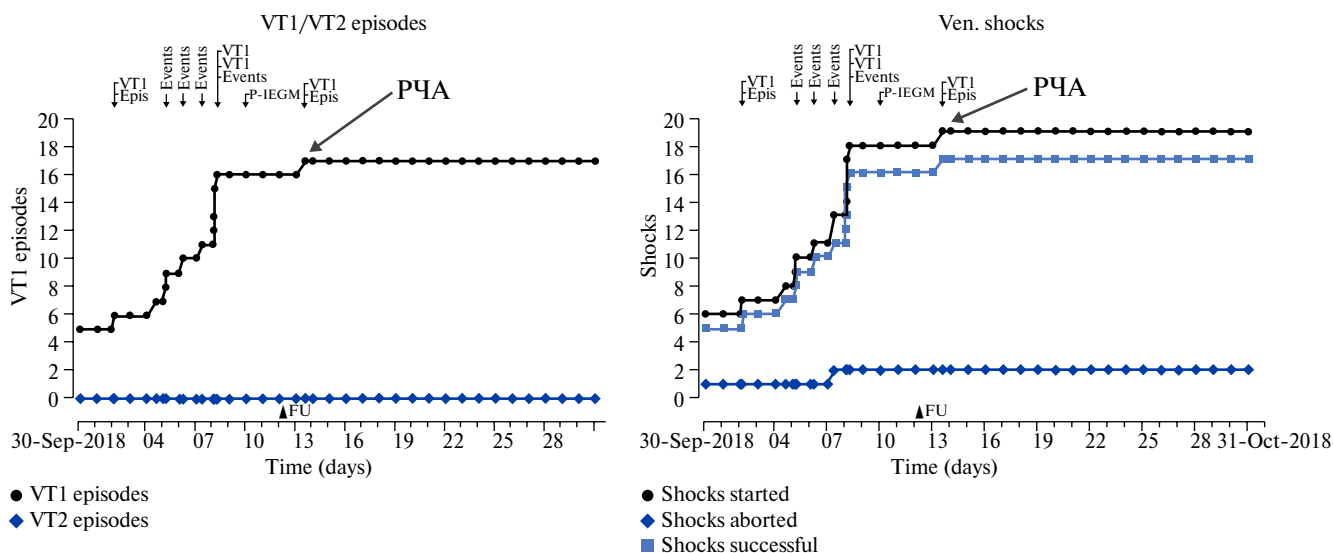


Рис. 5. Тренд удаленного мониторинга — отсутствие эпизодов ЖТ и шоков после проведенного лечения.

Срок наблюдения (6 мес.), через систему удаленного мониторингирования — пароксизмов тахикардии и срабатываний ИКД у пациента не отмечено (рис. 5).

Обсуждение

В настоящее время существуют следующие подходы к лечению желудочковых нарушений ритма сердца со своими достоинствами и преимуществами: антиаритмическая терапия, имплантация ИКД, катетерная абляция и симпатическая денервация [2].

При гемодинамически стабильных мономорфных тахикардиях возможна катетерная абляция, основанная на поиске зон ранней активации или активационном картировании [3]. Однако, при обширных зонах поражения, чаще ишемических, существует и другой подход — субстратное картирование, основанное на поиске зон низкоамплитудной, фрагмен-

тированной активности и поздних желудочковых потенциалов. В ряде случаев это требует не только эндо-, но и эпикардального доступа [4].

В большом исследовании, изучившем отдаленные результаты абляции 695 пациентов со структурной и без структурной патологии сердца, которым выполнялись все возможные варианты интервенционного лечения ЖТ, включая эпикардальную абляцию, транскоронарную абляцию этанолом, хирургическую криоабляцию, половине пациентов со структурной патологией требуются повторные процедуры. При этом общая эффективность не превышает 60%, а осложнения составляют 8% [5].

Заключение

Описанный нами клинический случай демонстрирует индивидуальный выбор этапного комплекс-

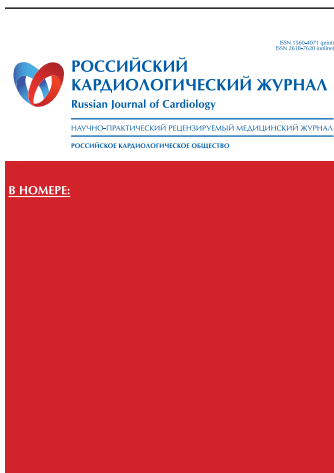
ного подхода к интервенционному лечению пациента с ишемической болезнью сердца и ЖТ, что показало хорошие результаты в срок наблюдения 6 месяцев.

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

Литература/References

1. Lebedev DS. Surgical and intervention methods of ventricular tachycardias treatment. *Kardiologiya: novosti mneniya obuchenie*. 2015;4(7):68-78. (In Russ.) Лебедев Д.С. Хирургические и интервенционные методы лечения желудочковых тахикардий. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2015;4(7):68-78.
2. Markam T, McBride D, Liahg J. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patient with structural heart disease. *US Cardiology Review*. 2018;12(1):51-6. doi:10.15420/usc.2017.28.3.
3. Kataria V, Yaduvanshi A, Nair M. Radiofrequency Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease: Single Team Experience with Follow-Up upto 5 Years. *Open Access*. 2016;1(1):104. doi:10.4172/atoa.1000104.
4. Josephson M, Anter E. Substrate Mapping for Ventricular Tachycardia. *JAC C*. 2015;1(5):342-52. doi:10.1016/j.jacep.2015.09.001JAC.
5. Kumar S, Romero J, Mehta N, et al. Long-term outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with and without structural heart disease. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):1957-63. doi:10.1016/j.hrthm.2016.07.001.

Онлайн подписка на Российский кардиологический журнал (печатная версия)



Российский кардиологический журнал — официальный орган печати Российского кардиологического общества (РКО), научно-практический рецензируемый журнал. Главный редактор — Шляхто Е. В., Президент РКО, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова».

Это научно-практический, рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов. Основная направленность издания — научные статьи, посвященные оригинальным и экспериментальным исследованиям, вопросам фармакотерапии и кардиохирургии сердечно-сосудистых заболеваний, новым методам диагностики.

Российский кардиологический журнал выпускается с 1996г, включен в перечень изданий, рекомендованных для публикации статей, содержащих материалы диссертаций (ВАК), Scopus, WoS, EBSCO и Российский индекс научного цитирования, зарегистрирован в Клубе главных редакторов научных журналов Европейского общества кардиологов.

https://scardio.ru/private/onlaynpodpiska_na_rkzh

Российский кардиологический журнал теперь член DOAJ

DOAJ (справочник журналов открытого доступа) — это сообщество-куратор и интернет-каталог, который индексирует и обеспечивает доступ к рецензируемым журналам открытого доступа с высоким качеством научного содержания.

Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018)

Kristian Thygesen* (Дания), Joseph S. Alpert* (США), Allan S. Jaffe (США), Bernard R. Chaitman (США), Jeroen J. Bax (Нидерланды), David A. Morrow (США), Harvey D. White* (Новая Зеландия): Исполнительная группа от имени объединенной Рабочей группы по Универсальному определению инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC)/Американского кардиологического колледжа (АСС)/Американской ассоциации сердца (АНА)/Всемирной федерации сердца (WHF)

Авторы/Члены Рабочей группы/Председатели: Kristian Thygesen* (Дания), Joseph S. Alpert* (США), Allan S. Jaffe (США), Bernard R. Chaitman (США), Jeroen J. Bax (Нидерланды), David A. Morrow (США), Harvey D. White* (Новая Зеландия), Hans Mickley (Дания), Filippo Crea (Италия), Frans Van de Werf (Бельгия), Chiara Bucciarelli-Ducci (Великобритания), Hugo A. Katus (Германия), Fausto J. Pinto (Португалия), Elliott M. Antman (США), Christian W. Hamm (Германия), Raffaele De Caterina (Италия), James L. Januzzi Jr (США), Fred S. Apple (США), Maria Angeles Alonso Garcia (Испания), S. Richard Underwood (Великобритания), John M. Canty Jr (США), Alexander R. Lyon (Великобритания), P. J. Devereaux (Канада), Jose Luis Zamorano (Испания), Bertil Lindahl (Швеция), William S. Weintraub (США), L. Kristin Newby (США), Renu Virmani (США), Pascal Vranckx (Бельгия), Don Cutlip (США), Raymond J. Gibbons (США), Sidney C. Smith (США), Dan Atar (Норвегия), Russell V. Luepker (США), Rose Marie Robertson (США), Robert O. Bonow (США), P. Gabriel Steg (Франция), Patrick T. O'Gara (США), Keith A. A. Fox (Великобритания).

Рецензенты: David Hasdai (КПР, Координатор рецензирования) (Израиль), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Thomas Alexander (Индия), Alvaro Avezum (Бразилия), Emanuele Barbato (Италия), Jean-Pierre Bassand (Франция), Eric Bates (США), John A. Bittl (США), Günter Breithardt (Германия), Héctor Bueno (Испания), Raffaele Bugiardini (Италия), Mauricio G. Cohen (США), George Dangas (США), James A. de Lemos (США), Victoria Delgado (Нидерланды), Gerasimos Filippatos (Греция), Edward Fry (США), Christopher B. Granger (США), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Mark A. Hlatky (США), Borja Ibanez (Испания), Stefan James (Швеция), Adnan Kastrati (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Kenneth W. Mahaffey (США), Laxmi Mehta (США), Christian Müller (Швейцария), Carlo Patrono (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Daniel Piñeiro (Аргентина), Marco Roffi (Швейцария), Andrea Rubboli (Италия), Samin Sharma (США), Iain A. Simpson (Великобритания), Michael Tendera (Польша), Marco Valgimigli (Швейцария), Allard C. van der Wal (Нидерланды), Stephan Windecker (Швейцария).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящего Соглашения экспертов, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

*Авторы, ответственные за переписку: Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard, DK-8200 Aarhus N, Denmark. Tel: +45 78452262, Fax: +45 78452260, Email: kthygesen@oncable.dk; krithydg@rm.dk. Joseph S. Alpert, Department of Medicine, University of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P. O. Box 245037, Tucson AZ 85724-5037, USA. Tel: +1 5206262763, Email: jalpert@email.arizona.edu. Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024, 1030 Auckland, New Zealand. Tel: +64 96309992, Fax: 0064 96309915, Email: harveyw@adhb.govt.nz.

Содержание данного ESC/ACC/ANA/WHF Соглашения экспертов опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Ни одна часть ESC/ACC/ANA/WHF Соглашения экспертов не может быть переведена на другие языки, либо воспроизведена, полностью или частично, без письменного согласия ESC или ACC или АНА или WHF. Письменная заявка для получения разрешения должна быть направлена в Oxford University Press, организацию издающую European Heart Journal и официально уполномоченную от имени ESC, ACC, АНА и WHF, рассматривать подобные заявки (journals.permission@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. ESC/ACC/ANA/WHF Соглашение экспертов отражает взгляды ESC, ACC, АНА и WHF основанные на тщательном анализе научных и медицинских данных, доступных во время подготовки к публикации. ESC, ACC, АНА и WHF не несут ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между ESC/ACC/ANA/WHF Соглашением экспертов и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует полностью придерживаться ESC/ACC/ANA/WHF Соглашение экспертов в процессе принятия клинических решений, также как при определении и внедрении профилактических, диагностических и терапевтических стратегий в медицине. В то же время, ESC/ACC/ANA/WHF Соглашение экспертов не может заменить личную ответственность медицинских работ-

ников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. ESC ESC/ACC/ANA/WHF Соглашение экспертов не освобождает медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Дублирующая публикация: European Heart Journal, Journal of the American College of Cardiology, Circulation и Global Heart. Все права защищены.

©Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), Американский кардиологический колледж (American College of Cardiology, ACC), Американская ассоциация сердца (American Heart Association, Inc., АНА), Всемирная федерация сердца (World Heart Federation, WHF) являются идентичными за исключением стилистических и речевых оборотов в соответствии с требованиями оформления каждого журнала. При цитировании можно делать ссылку на любую из публикаций.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):107–138
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-107-138>

Ключевые слова: соглашение экспертов, инфаркт миокарда, ИМ 1 типа, ИМ 2 типа, ИМ 3 типа, ИМ 4а типа, ИМ 4b типа, ИМ 4с типа, ИМ 5 типа, сердечный тропонин, высокочувствительный сердечный тропонин, повреждение миокарда, первичный инфаркт миокарда, бессимптомный инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, ре-инфаркт, повреждение миокарда во время операций на сердце, синдром такоцубо, инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (МИНОКА).

Оригинальная публикация: European Heart Journal. 2019; 40, 237–69.
doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

Научное редактирование перевода: Галявич Альберт Сарварович (Казань), профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4510-6197.

Адаптированный перевод на русский язык: Большакова Ольга Олеговна.



Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)

Kristian Thygesen (Denmark), Joseph S. Alpert (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands), David A. Morrow (USA), Harvey D. White (New Zealand): the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

Russian Journal of Cardiology 2019;24(3):107–138

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-107-138>

sensitivity cardiac troponin, myocardial injury, prior myocardial infarction, silent myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, re-infarction, cardiac procedural myocardial injury, takotsubo syndrome, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA).

Key words: Expert Consensus Document, myocardial infarction, Type 1 MI, Type 2 MI, Type 3 MI, Type 4a MI, Type 4b MI, Type 4c MI, Type 5 MI, cardiac troponin, high

Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	109
1. Что нового в универсальном определении инфаркта миокарда?	110
2. Универсальное определение повреждения миокарда и инфаркта миокарда: резюме.....	111
3. Введение.....	111
4. Морфологические характеристики ишемии и повреждения миокарда.....	112
5. Выявление биомаркеров повреждения миокарда и инфаркта.....	113
6. Клинические проявления инфаркта миокарда	114
7. Клиническая классификация инфаркта миокарда.....	115
7.1. Инфаркт миокарда, тип 1.....	115
7.2. Инфаркт миокарда, тип 2	115
7.3. Инфаркт миокарда 2-го типа и повреждение миокарда	117
7.4. Инфаркт миокарда 3-го типа.....	118
8. Повреждение миокарда, связанное с вмешательством на коронарных артериях	119
9. Инфаркт миокарда, связанный с чрескожным коронарным вмешательством (4а тип инфаркта миокарда)	119
10. Тромбоз стента, связанный с чрескожным вмешательством на коронарных артериях (тип 4b инфаркта миокарда)	120
11. Рестеноз, связанный с чрескожным вмешательством на коронарных артериях (тип 4с инфаркта миокарда)	120
12. Инфаркт миокарда, связанный с операцией коронарного шунтирования (инфаркт миокарда 5-го типа).....	120
13. Другие определения инфаркта миокарда, связанного с чрескожным вмешательством на коронарных артериях или с аорто-коронарным шунтированием	121
14. Повторный инфаркт миокарда	121
15. Рецидив инфаркта миокарда.....	122
16. Повреждение миокарда и инфаркт миокарда, связанные с другими кардиальными процедурами, кроме реваскуляризации	122
17. Повреждение миокарда и инфаркт миокарда, связанные с не кардиохирургическими вмешательствами	122
18. Повреждение или инфаркт миокарда, связанные с сердечной недостаточностью.....	123
19. Синдром такоцубо	123
20. Инфаркт миокарда при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий.....	124
21. Повреждение и/или инфаркт миокарда, связанные с заболеванием почек.....	124
22. Повреждение и/или инфаркт миокарда у пациентов в критическом состоянии	125
23. Биохимический подход к диагностике повреждения и инфаркта миокарда.....	125
24. Вопросы аналитики при определении сердечных тропонинов	126
25. 99-й процентиль верхнего референсного предела	127
26. Практические рекомендации для диагностики повреждения и инфаркта миокарда.....	128
27. Электрокардиографическая диагностика инфаркта миокарда	129
28. Дополнительные электрокардиографические отведения.....	130
29. Электрокардиографическая диагностика повреждения миокарда	131
30. Перенесенный или безболевого/недиагностированный инфаркт миокарда.....	131
31. Состояния, затрудняющие электрокардиографическую диагностику инфаркта миокарда.....	132
32. Нарушения проводимости и искусственныеводители ритма	132
33. Фибрилляция предсердий.....	132
34. Методы визуализации	133
34.1. Эхокардиография	133

34.2. Радионуклидные методы	133
34.3. Магнитно-резонансная томография сердца	133
34.4. Компьютерная томография коронарных артерий	134
35. Применение визуализирующих методов исследования в остром периоде инфаркта миокарда	135
36. Применение визуализирующих методов исследования у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда	135
37. Нормативные перспективы изучения инфаркта миокарда в клинических исследованиях	135
38. Безболевого/недиагностированный инфаркт миокарда в эпидемиологических исследованиях и программах оценки качества	136
39. Значение определения инфаркта миокарда для пациентов и общества	136
40. Глобальные перспективы определения инфаркта миокарда	137
41. Использование универсального определения инфаркта миокарда в системе здравоохранения	137
42. Приложение	137
43. Благодарность	138
44. Литература	138

Сокращения и условные обозначения

АКШ — аорто-коронарное шунтирование

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВРП — верхний референсный предел

вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИМбпST — инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST

ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

КТ — компьютерная томография

КФК-МБ — креатинфосфокиназа-МБ

ЛЖ — левый желудочек

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОКС — острый коронарный синдром

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

СН — сердечная недостаточность

сТн — сердечный тропонин

СТЦ — синдром такоцубо

ФВ — фракция выброса

ХБП — хроническая болезнь почек

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

1. Что нового в универсальном определении инфаркта миокарда?

Что нового в универсальном определении инфаркта миокарда?

Новые концепции

- Отличие инфаркта миокарда от повреждения миокарда.
- Выделение повреждения миокарда на фоне кардиохирургических и некардиохирургических вмешательств в качестве отдельной проблемы, не относящейся к инфаркту миокарда.
- Понятие электрического ремоделирования при оценке изменений реполяризации на фоне тахикардий (электрическая память), ритма электрокардиостимулятора и нарушений проводимости.
- Использование МРТ сердца для определения этиологии повреждения миокарда.
- Использование КТ-коронароангиографии при подозрении на инфаркт миокарда.

Изменения концепций

- Инфаркт миокарда 1-го типа: акцент на причинно-следственную связь с разрывом бляшки и коронарным атеротромбозом; новый рисунок 3.
- Инфаркт миокарда 2-го типа: нарушение баланса между потребностью и доставкой кислорода, не связанное с острым коронарным атеротромбозом; новые рисунки 4 и 5.
- Инфаркт миокарда 2-го типа: значение наличия поражения коронарных артерий для прогноза и лечения.
- Дифференциальная диагностика повреждения миокарда от инфаркта миокарда 2-го типа; новый рисунок 6.
- Инфаркт миокарда 3-го типа: разъяснено, почему инфаркт миокарда 3-го типа необходимо отличать от внезапной сердечной смерти.
- Инфаркт миокарда 4-5-го типов: подчеркивается необходимость различать повреждение миокарда, обусловленное вмешательством, и инфаркт миокарда, обусловленный вмешательством.
- Сердечный тропонин: аналитические данные, касающиеся сердечных тропонинов; новый рисунок 7.
- Акцент на преимущества определения высокочувствительного сердечного тропонина.
- Целесообразность использования протоколов для быстрого исключения или подтверждения повреждения миокарда или инфаркта миокарда.
- Особые ситуации, требующие использования сердечных тропонинов для выявления или исключения острого миокардиального повреждения.
- Блокада правой ножки пучка Гиса, не связанная с нарушениями ритма, с особыми изменениями реполяризации.
- Подъем сегмента ST в отведении aVR со специфическими изменениями реполяризации как эквивалент инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
- ЭКГ-критерии ишемии миокарда у пациентов с имплантированным дефибриллятором или водителем ритма.
- Повышение роли визуализирующих методов диагностики, включая МРТ, для диагностики инфаркта миокарда; новый рисунок 8.

Новые разделы

- Синдром такоцубо.
- Инфаркт миокарда при интактных коронарных артериях (MINOCA).
- Хроническая болезнь почек.
- Фибрилляция предсердий.
- Развитие нормативной базы.
- Безболевого и недиагностированного инфаркта миокарда.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография.

2. Универсальное определение повреждения миокарда и инфаркта миокарда: резюме

Универсальное определение повреждения миокарда и инфаркта миокарда

Критерии повреждения миокарда

Термин “повреждение миокарда” следует использовать при повышении сТн выше 99-го перцентиля ВРП. Повреждение миокарда считается острым при наличии повышения и/или снижения уровня сТн.

Критерии ИМ (типы 1, 2 и 3)

Термин “острый инфаркт миокарда” следует использовать при наличии острого повреждения миокарда в сочетании с клиническими проявлениями острой ишемии миокарда и повышением и/или снижением уровня сТн с повышением выше 99-го перцентиля ВРП, а также при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- Симптомы ишемии миокарда;
- Появление новых изменений на ЭКГ, характерных для ишемии;
- Появление патологического зубца Q;
- Появление нового участка нежизнеспособного миокарда или нового участка нарушения сократимости, соответствующих ишемической этиологии, по данным визуализирующих методов;
- Выявление коронарного тромбоза при ангиографии или аутопсии (не относится к типам 2 и 3 ИМ).

Посмертное выявление признаков острого атеротромбоза артерии, снабжающей зону инфаркта, соответствует критериям ИМ 1-го типа.

Признаки несоответствия между доставкой кислорода и потребностью миокарда без признаков острого атеротромбоза соответствуют критериям ИМ 2-го типа.

Сердечная смерть у пациента с симптомами ишемии миокарда и новыми изменениями на ЭКГ, характерными для ишемии, до получения результатов исследования сТн, соответствует критериям ИМ 3-го типа.

Критерии ИМ, ассоциированного с вмешательством на коронарных артериях (типы 4 и 5)

ИМ, ассоциированный с ЧКВ, представляет собой тип 4а ИМ.

ИМ, ассоциированный с АКШ, представляет собой тип 5 ИМ.

ИМ, ассоциированный с вмешательством на коронарных артериях и развившийся в течение ≤ 48 ч после соответствующей процедуры, диагностируется при повышении уровней сТн в >5 раз для ИМ типа 4а и в >10 раз для ИМ типа 5 выше 99-го перцентиля ВРП у больных с исходно нормальным уровнем. При наличии стабильно (колебания $\leq 20\%$) повышенного уровня сТн до выполнения вмешательства критерием ИМ является повышение уровня сТн в >5 или >10 раз, при условии, что этот показатель превышает исходный на $>20\%$. Помимо этого, необходимо наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- Появление новых изменений на ЭКГ, характерных для ишемии;
- Появление патологического зубца Q;
- Появление нового участка нежизнеспособного миокарда, характерного для ишемической этиологии, по данным визуализирующих методов;
- Выявление при ангиографии признаков осложнения вмешательства, приведшего к нарушению кровотока, например, диссекции коронарной артерии, окклюзии крупной эпикардиальной артерии или шунта, окклюзия-тромбоз боковой ветви, нарушение коллатерального кровотока или дистальная эмболия.

Изолированное появление нового патологического зубца Q соответствует критериям ИМ типов 4а или 5, ассоциированных с любым методом реваскуляризации, при условии наличия повышенных уровней сТн, находящихся в пределах ниже пороговых для ЧКВ и АКШ.

Существуют также тип ИМ 4b, представляющий собой тромбоз стента, и тип 4с, являющийся рестенозом. Оба эти типа соответствуют критериям ИМ 1-го типа.

Посмертное выявление тромбоза, ассоциированного с вмешательством на коронарных артериях, отвечает критериям ИМ типа 4а или 4b, если он возник в стенте.

Критерии предшествующего или бессимптомного/недиагностированного ИМ

Наличие одного из следующих критериев соответствует диагнозу предшествующего или бессимптомного/недиагностированного ИМ:

- Патологический зубец Q вне зависимости от наличия симптомов и в отсутствие неишемических причин.
- Появление нового участка нежизнеспособного миокарда, характерного для ишемической этиологии, по данным визуализирующих методов.
- Патологоанатомические критерии предшествующего ИМ.

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ВРП — верхний референсный предел, ИМ — инфаркт миокарда, сТн — сердечный тропонин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография.

3. Введение

В конце XIX века посмертные исследования продемонстрировали наличие взаимосвязи между тромботической окклюзией коронарной артерии и инфарктом миокарда (ИМ) [1]. Однако лишь в начале XX века появились первые описания клинических симптомов, возникающих в результате тромбоза коронарной артерии [2, 3]. Несмотря на эти ключевые исследования, прошло еще немало времени, прежде чем данная клиническая форма стала общепризнанной, что в некоторой степени было обусловлено результатами исследования, в котором при аутопсиях не было обнаружено тромбов в коро-

нарных артериях у 31% пациентов, скончавшихся от ИМ [4]. Вначале заболевание было названо коронарным тромбозом, в дальнейшем начал превалировать термин “инфаркт миокарда”. На протяжении многих лет существовали несколько различных определений ИМ, что приводило к несоответствиям и непониманию. Поэтому требовалось универсальное определение ИМ, которым пользовались бы во всем мире. Это случилось впервые в 1950-70-х годах, когда рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ввела определение ИМ, основанное на электрокардиографических (ЭКГ) признаках и предназначенное для эпидемиологиче-

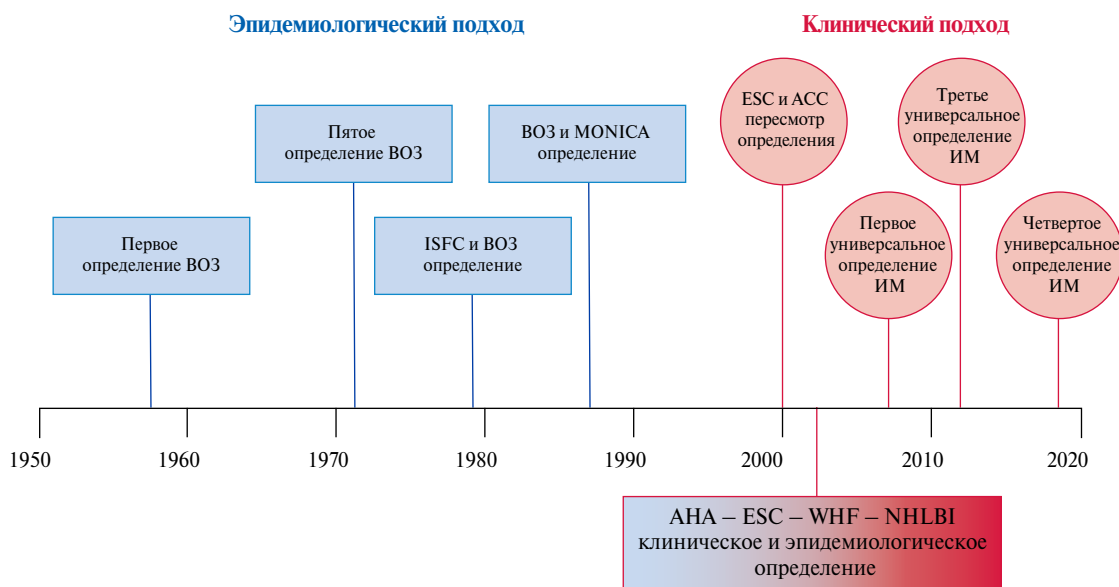


Рис 1. История определений инфаркта миокарда.

Сокращения: ACC — American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, ESC — European Society of Cardiology, ISFC — International Society and Federation of Cardiology, MONICA — MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease, NHLBI — National Heart, Lung, and Blood Institute, UDMI — Universal Definition of Myocardial Infarction, WHF — World Heart Federation, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

ских исследований [5]. Это описание с минимальными изменениями используется до сих пор в эпидемиологических исследованиях (рис. 1) [6-8].

С появлением более чувствительных кардиальных биомаркеров Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology) совместно с Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology) пересмотрели определение ИМ с использованием биохимических и клинических критериев, и ИМ стали называть повреждение миокарда, выявляемое при помощи изменений биомаркеров в условиях острой ишемии миокарда [9]. Этот принцип был в дальнейшем усовершенствован рабочей группой, разрабатывавшей согласительный документ, что привело появлению в 2007г универсального определения ИМ, которое ввело новую классификационную систему с пятью категориями [10]. Этот документ, поддержанный ЕОК, АКК, Американской ассоциацией сердца (American Heart Association) и Всемирной федерацией сердца (World Heart Federation), в дальнейшем был адаптирован ВОЗ [11]. Появление еще более чувствительных тестов, позволяющих выявить маркеры повреждения миокарда, сделало необходимым повторный пересмотр документа, особенно в части, касающейся пациентов после чрескожного вмешательства на коронарных артериях или кардиохирургии. В результате в 2012г появилось третье универсальное определение ИМ, представленное в совместном документе ESC/ACC/AHA/WHF [12].

Исследования показали, что повреждение миокарда, определяемое повышением сердечного тропонина (сТн), часто встречается в клинической практике и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом

[13, 14]. Хотя повреждение миокарда предшествует ИМ, оно само по себе является отдельным клиническим состоянием. Для диагностики ИМ необходимы дополнительные критерии, помимо изменения биомаркеров. Неишемическое повреждение миокарда может развиваться на фоне различных заболеваний сердца, например, миокардита, или ассоциироваться с экстракардиальной патологией, например, с почечной недостаточностью [15]. Следовательно, при выявлении у пациента повышенного уровня сТн перед врачом возникает проблема дифференциальной диагностики между неишемическим повреждением миокарда и одним из пяти вариантов ИМ. В случаях, когда нет признаков ишемии миокарда, следует диагностировать повреждение миокарда. Диагноз может измениться, если дальнейшее обследование выявляет критерии ИМ. Настоящее Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда учитывает эти положения, предлагая клинический подход к определению ИМ.

Клинические критерии ИМ

Клиническое определение ИМ предполагает наличие острого повреждения миокарда, определяемое динамикой сердечных биомаркеров, при наличии доказательств острой ишемии миокарда.

4. Морфологические характеристики ишемии и повреждения миокарда

Морфологически ИМ представляет собой гибель клеток миокарда вследствие длительной ишемии. Через 10-15 мин после развития ишемии первые ультраструктурные изменения миокарда характеризуются уменьшением содержания гликогена в клетках, расслаблением миофибрилл и разрывами сарко-

леммы [16]. Изменения в митохондриях выявляются уже через 10 мин после окклюзии коронарной артерии и прогрессируют [17]. До того, как аутопсия выявит некроз миоцитов у человека, может пройти несколько часов, в отличие от экспериментальных моделей животных, когда биохимические критерии гибели клеток вследствие апоптоза могут быть обнаружены уже через 10 мин после индуцированной ишемии вместе с признаками гибели миоцитов [15]. В эксперименте некроз распространяется от субэндокарда к субперикарду в течение нескольких часов. Это время может увеличиться за счет наличия коллатерального кровотока, снижения потребности миокарда в кислороде, а также чередования эпизодов ишемии/реперфузии, представляющих собой процесс preconditionирования сердца [18]. Своевременная реперфузия при наличии показаний уменьшает ишемическое повреждение миокарда [19, 20].

5. Выявление биомаркеров повреждения миокарда и инфаркта

СТн I (сТнI) и Т (сТнТ) являются компонентами сократительного аппарата кардиомиоцитов и экспрессированы почти исключительно в сердце [21, 22]. Повышение уровня сТнI не выявляется при экстракардиальных повреждениях. В отношении сТнТ ситуация не столь однозначна. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повреждение скелетных

мышц сопровождается экспрессией белков, которые выявляются при помощи тестов на сТнТ, т.е. в ряде случаев источником повышенного сТнТ может оказаться скелетная мускулатура [23–27]. Недавно проведенные исследования показали, что частота таких ситуаций может быть выше, чем полагали ранее [28, 29]. сТнI и сТнТ являются основными биомаркерами, используемыми для выявления повреждения миокарда [12, 21, 22, 30], и для рутинной клинической практики рекомендуется высокочувствительный метод определения сТн [22]. Другие биомаркеры, в частности, МБ-изоформа креатинфосфокиназы (КФК-МБ), менее чувствительны и менее специфичны [31]. Повреждение миокарда диагностируется при повышении уровней сТн крови выше 99-го перцентиля верхнего референсного предела (ВРП) [12, 21, 22, 30]. Повреждение может быть острым, что подтверждается впервые выявленными динамическими изменениями уровней сТн в виде повышения и/или снижения его уровня, или хроническим, если сохраняется длительное повышение сТн.

Критерии повреждения миокарда

Повышение сТн выше 99-го перцентиля ВРП определяется как повреждение миокарда. Повреждение считается острым при выявлении повышения и/или снижения уровней сТн.

Хотя повышенные уровни сТн отражают повреждение клеток миокарда, они не зависят от патофизиологических механизмов, лежащих в основе этого



Рис. 2. Спектр вариантов повреждения миокарда от отсутствия повреждения до инфаркта.

Примечания: различные клинические ситуации могут сопровождаться этими изменениями, например, желудочковые тахикардии, сердечная недостаточность, заболевания почек, гипотензия/шок, гипоксемия и анемия. ^a — отсутствие повреждения миокарда = уровень сТн 99-го перцентиля ВГН или не определяется.

^b — повреждение миокарда = уровень сТн >99-го перцентиля ВГН. ^c — инфаркт миокарда = клинические признаки ишемии миокарда, подъем/снижение уровня тропонина >99-го перцентиля ВГН.

Сокращения: ВРП — верхний референсный предел, сТн — сердечный тропонин.

процесса, и могут определяться на фоне механического напряжения миокарда вследствие увеличения преднагрузки или физиологических нагрузках здорового сердца [32–34]. Предполагается, что различные процессы приводят к высвобождению структурных белков из кардиомиоцитов, включая нормальный жизненный цикл, апоптоз, высвобождение сТн на фоне дегенерации клеток, повышение проницаемости клеточной стенки, образование и высвобождение мембранных везикул, некроз кардиомиоцитов [27, 35]. Таким образом, невозможно клинически определить, что именно повышает уровни сТн и благодаря каким механизмам [36]. Тем не менее, вне зависимости от механизмов острое повреждение миокарда, ассоциированное с динамическим повышением и/или снижением уровней сТн на фоне ишемии миокарда, диагностируется как ИМ [12, 21, 22, 30].

Гистологически признаки повреждения миокарда и гибель кардиомиоцитов могут также определяться и в клинических ситуациях, связанных с неишемическими механизмами повреждения миокарда [37, 38] (рис. 2).

Ишемические и неишемические причины повышения уровней сТн приведены в таблице 1. В сложных клинических ситуациях иногда непросто выделить отдельные механизмы повреждения миокарда. В таких случаях следует описать все факторы, приводящие к повреждению миокарда.

6. Клинические проявления инфаркта миокарда

Развитие ишемии миокарда — начальный этап ИМ. Ишемия миокарда является следствием нарушения равновесия между потребностью и доставкой кислорода. Клинические признаки ишемии миокарда наиболее часто выявляются анамнестически или по данным ЭКГ. Возможные симптомы ишемии включают различные варианты дискомфорта в грудной клетке, верхних конечностях, нижней челюсти или эпигастрии во время физической нагрузки или в покое, или эквивалентами в виде одышки или утомляемости. Нередко дискомфорт является общим, трудно локализуемым, не связанным с изменениями положения тела или с движениями. Однако такие симптомы не специфичны для ишемии миокарда и могут выявляться при заболеваниях других органов — желудочно-кишечного тракта, нервной системы, дыхательной системы или опорно-двигательного аппарата. ИМ может сопровождаться атипичными симптомами, например, сердцебиением, или проявиться остановкой сердца, или протекать бессимптомно [12]. Очень короткие эпизоды ишемии, недостаточные для формирования некроза, также могут привести к повышению уровней сТн. Возможна гибель кардиомиоцитов вследствие апоптоза [42].

Таблица 1

Причины повышения уровней сТн вследствие повреждения миокарда

Повреждение миокарда, ассоциированное с острой ишемией миокарда
Разрыв атеросклеротической бляшки с формированием тромбоза
Повреждение миокарда, ассоциированное с острой ишемией миокарда вследствие нарушения соотношения потребности и доставки кислорода
<i>Снижение перфузии миокарда, например:</i>
• Спазм коронарных артерий, дисфункция мелких сосудов • Эмболия коронарной артерии • Диссекция коронарной артерии • Устойчивая брадиаритмия • Гипотензия или шок • Дыхательная недостаточность • Тяжелая анемия
<i>Увеличение потребности миокарда в кислороде:</i>
• Устойчивая тахикардия • Выраженная гипертония при наличии или отсутствии гипертрофии левого желудочка
Другие причины повреждения миокарда
<i>Сердечно-сосудистые заболевания, например:</i>
• Сердечная недостаточность • Миокардит • Кардиомиопатия (любой вариант) • Синдром такоцубо • Коронарная реваскуляризация • Любое другое вмешательство на сердце • Абляция катетера, разряд дефибриллятора • Ушиб сердца
<i>Системные состояния, например:</i>
• Сепсис, инфекционные заболевания • Хроническая болезнь почек • Инсульт, субарахноидальное кровоизлияние • Тромбоз легочной артерии, легочная гипертония • Инфильтративные заболевания, например амилоидоз, саркоидоз • Химиотерапия • Терминальное состояние • Чрезмерные физические нагрузки

Примечание: для более подробного перечня см. ссылки [39–41].

Диагноз ИМ является обоснованным, если ишемия миокарда проявляется клинически или изменениями на ЭКГ наряду с повреждением миокарда, манифестирующим повышением и/или снижением сТн. Если ишемия миокарда не проявляется клинически, то повышение сТн может быть индикатором острого повреждения миокарда, если уровни сТн повышаются или снижаются, или могут быть связаны с хроническим постоянным повреждением, если уровни сТн не изменяются [14]. Аналогичное рассуждение уместно, когда оцениваемое событие потенциально связано с процедурами, которые могут вызвать повреждение миокарда и/или ИМ.

Схожие заключения уместны, когда оцениваемое событие потенциально связано с процедурами, которые могут вызвать повреждение миокарда и/или ИМ.

Дополнительное обследование может привести к необходимости пересмотра первоначального диагноза.

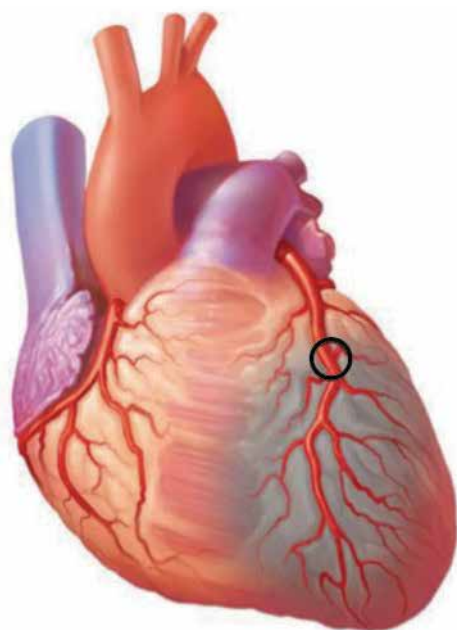


Рис. 3. Инфаркт миокарда 1-го типа.



Разрыв/эрозия бляшки
с формированием окклюзирующего тромбоза



Разрыв/эрозия бляшки
с формированием неокклюзирующего тромбоза

Пациенты с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), у которых исключён ИМ, с нормальным уровнем сердечных биомаркеров (≤ 99 -й процентиль ВРП) могут иметь нестабильную стенокардию или альтернативный диагноз. Таких пациентов следует соответствующим образом обследовать и лечить [11, 43].

7. Клиническая классификация инфаркта миокарда

С точки зрения быстрого определения стратегии лечения выделяют ИМ с подъемом (с элевацией) сегмента ST при наличии у пациентов дискомфорта в грудной клетке или других симптомов ишемии с новым подъемом сегмента ST в двух смежных отведениях, или с новой блокадой ножек пучка Гиса (Раздел 27). У больных без элевации сегмента ST на ЭКГ обычно диагностируют ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). ИМпST, ИМбпST и нестабильную стенокардию обычно объединяют в понятие “острый коронарный синдром” (ОКС). Помимо этого, ИМ можно классифицировать на основании морфологических, клинических и прогностических критериев, а также в зависимости от различных терапевтических стратегий.

7.1. Инфаркт миокарда, тип 1

ИМ, вызванный атеротромботическим поражением при ишемической болезни сердца (ИБС) и спровоцированный нестабильностью атеросклеротической бляшки (разрывом или эрозией), определяется как тип 1. Относительное значение атеросклероза и тромбоза для развития окклюзии очень

варьирует, нестабильность тромба может привести к дистальной эмболизации коронарной артерии, что приведет к некрозу миоцитов [44, 45]. Разрыв бляшки может быть осложнен не только тромботической окклюзией просвета сосуда, но и кровоизлиянием в бляшку через поврежденную поверхность (рис. 3) [44, 45].

Критерии ИМ 1-го типа

Выявление подъема и/или снижения уровней сТн выше 99-го процентля ВРП в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков:

- Симптомы острой ишемии миокарда;
- Новые изменения на ЭКГ, характерные для ишемии;
- Появление патологических зубцов Q;
- Выявление с помощью визуализирующих методов новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения сократимости, характерных для ишемии;
- Выявление тромба в коронарной артерии во время ангиографии, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование, или аутопсии^а.

Примечание: ^а — посмертное выявление атеротромбоза артерии, снабжающей зону пораженного миокарда, или макроскопически определяемой ограниченной зоны некроза, в сочетании с кровоизлияниями в ткань миокарда или без них, позволяет установить диагноз ИМ 1-го типа вне зависимости от уровней сТн.

Важно сопоставить изменения на ЭКГ при ИМ 1-го типа с выделением на ИМпST или ИМбпST с целью выбора адекватной тактики лечения в соответствии с настоящими рекомендациями [46, 47].

7.2. Инфаркт миокарда, тип 2

Патофизиологическим механизмом ИМ 2-го типа, приводящим к ишемическому повреждению миокарда, является несоответствие между доставкой и потребностью в кислороде [10, 12]. Согласно опреде-

лению, острый разрыв бляшки, сопровождающийся атеротромбозом, не относится к этому типу ИМ. У пациентов со стабильной известной или предполагаемой ИБС развитие острой критической ситуации, например, острое желудочно-кишечное кровотечение, приводящее к существенному снижению уровня гемоглобина, или устойчивая тахикардия с клиническими проявлениями ишемии миокарда может приводить к повреждению миокарда и ИМ 2-го типа. Это происходит вследствие недостаточного кровоснабжения ишемизированного миокарда в условиях возросшей потребности в кислороде на фоне критической ситуации. Ишемический порог может быть различным, он зависит от выраженности воздействия, наличия сопутствующих некардиальных заболеваний, а также тяжести ИБС и наличия структурных изменений сердца.

В исследованиях были продемонстрированы различные варианты возникновения ИМ 2-го типа в зависимости от критериев, используемых для диагностики. В ряде работ использовали четкие критерии несоответствия поступления кислорода [48, 49], тогда как в других исследованиях применяли менее жесткие определения. В большинстве исследований выявлена большая частота ИМ 2-го типа у женщин. Краткосрочная и отдаленная летальность у пациентов с ИМ 2-го типа обычно выше, чем у больных ИМ 1-го типа вследствие большей частоты сопутствующей патологии, что отмечено во многих, хотя и не всех, исследованиях [49-57]. Наличие атеросклероза коронарных артерий является частой находкой при коронарографии у пациентов с ИМ 2-го типа. В целом у таких больных прогноз хуже, чем в отсут-

ствии ИБС [54-57]. Необходимо проведение проспективных исследований, направленных на выявление ИБС у пациентов с ИМ 2-го типа, с использованием стандартизованных определений и подходов.

Было показано, что частота выявления подъема сегмента ST у пациентов с ИМ 2-го типа колеблется от 3 до 24% [53]. Иногда к ИМ 2-го типа могут привести эмболия коронарной артерии тромбом, кристаллами кальция или вегетациями из предсердий или желудочков сердца, а также острая диссекция аорты. Спонтанная диссекция коронарной артерии, вне зависимости от развития интрамуральной гематомы, является еще одной причиной развития ИМ в отсутствие атеросклероза, особенно у молодых женщин. Под диссекцией понимается спонтанное расслоение стенки коронарной артерии с развитием скопления крови в ложном просвете, что ведет к сужению настоящего просвета различной степени выраженности (рис. 4) [58].

Необходимо использовать все имеющиеся клинические данные для того, чтобы дифференцировать ИМ 1-го и 2-го типов. При постановке диагноза ИМ 2-го типа следует принимать во внимание причины и механизмы, приведшие к его возникновению (рис. 5). Нарушение соотношения “доставка/потребность” миокарда в кислороде, приведшее к острой ишемии миокарда, может быть вызвано несколькими факторами одновременно и быть обусловлено: уменьшением перфузии миокарда вследствие стабильной коронарной обструкции без разрыва бляшки, спазмом коронарной артерии, дисфункцией микрососудов (что включает дисфункцию эндотелия, дисфункцию гладкомышечных клеток и нарушение симпати-

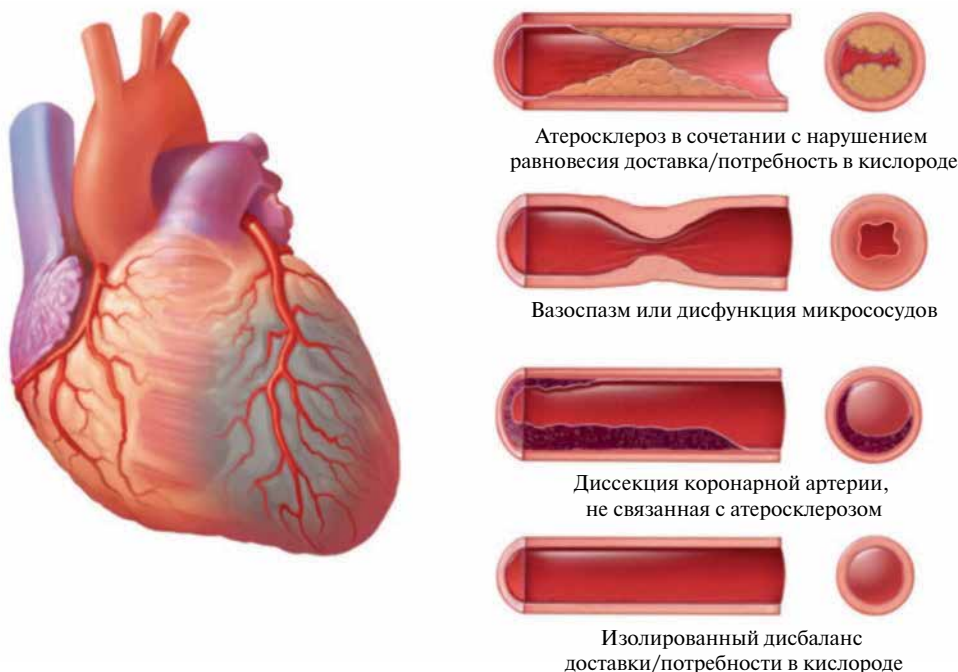


Рис. 4. Инфаркт миокарда 2-го типа.

ческой иннервации), эмболией коронарной артерии, диссекцией коронарной артерии с возможным развитием интрамуральной гематомы, а также другими механизмами, уменьшающими доставку кислорода, в том числе выраженной брадиаритмией, дыхательной недостаточностью с тяжелой гипоксемией, тяжелой анемией и гипотензией/шоком; или повышением потребности миокарда в кислороде на фоне устойчивой тахикардии или выраженной гипертензии с гипертрофией левого желудочка или без нее. Своевременно выполненная коронарная ангиография с обнаружением поврежденной бляшки и тромб в инфаркт-связанной артерии могут помочь отличить ИМ 1-го типа от ИМ 2-го типа, однако результаты коронарной ангиографии не всегда являются заключительными, не всегда показаны или не всегда требуются для постановки диагноза ИМ 2-го типа.

Критерии ИМ 2-го типа

Выявление повышения и/или снижения уровней сТн выше 99-го перцентиля ВРП в сочетании с признаками нарушения равновесия между потребностью и доставкой кислорода миокарду, не связанными с коронарным атеротромбозом с наличием хотя бы одного из следующих критериев:

- Симптомы острой ишемии миокарда;
- Новые изменения на ЭКГ, характерные для ишемии;
- Развитие патологических зубцов Q;
- Выявление с помощью визуализирующих методов новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения сократимости, характерных для ишемии.

В условиях острой ситуации целесообразно проводить коррекцию дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода, приведших к ишемии. Терапия может включать восполнение объема крови, коррекцию артериального давления, назначение кровезамещающих растворов, контроль сердечного ритма и респираторную поддержку [47, 48]. В зависимости от конкретной клинической ситуации может потребоваться проведение коронароангиографии для оценки вероятности ИБС. При наличии ИБС следует руководствоваться рекомендациями по ведению больных ИМ в соответствии с изменениями на ЭКГ и типа ИМ (ИМпST или ИМбпST) [46, 47]. При отсутствии ИБС преимущества стратегии, направленной на уменьшение кардиоваскулярного риска, при ИМ 2-го типа не установлены.

7.3. Инфаркт миокарда 2-го типа и повреждение миокарда

ИМ 2-го типа и повреждение миокарда часто встречаются в клинической практике и ассоциируются с плохим прогнозом [13, 14, 49, 51, 56]. Алгоритм, позволяющий провести дифференциальную диагностику между ишемическим повреждением миокарда в присутствии или в отсутствие острого атеротромбоза (ИМ 1-го или 2-го типов) с состояниями, не сопровождающимися острым ишемическим повреждением миокарда, представлен на рисунке 6. Диагноз острого



Рис. 5. Инфаркт миокарда 2-го типа с учетом клинической ситуации и патофизиологических механизмов, ассоциированных с острой ишемией миокарда. Модифицировано из Januzzi and Sandoval [59].

Примечание: ^a — ишемический порог существенно варьирует в зависимости от степени выраженности воздействующего фактора и тяжести сопутствующего заболевания сердца.

ИМ требует выявления динамики уровней сТн. Острое повреждение миокарда также может проявляться изменением сТн, однако если повреждение связано со структурной патологией сердца, уровни сТн могут быть стабильными и не изменяться. ИМ 2-го типа и неишемическое повреждение миокарда могут быть одновременно. Необходимо учитывать, что некоторые заболевания или состояния могут отражаться в обеих частях приведенной схемы (рисунок 6), например, острая сердечная недостаточность может возникнуть на фоне острой ишемии миокарда. Тем не менее, изменение уровней сТн на фоне острой и/или хронической сердечной недостаточности следует относить к повреждению миокарда. Было проведено очень мало исследований для сравнения частоты встречаемости и клинических проявлений ИМ 2-го типа и поврежденного миокарда без его острой ишемии.

7.4. Инфаркт миокарда 3-го типа

Выявление сердечных биомаркеров в крови очень важно для диагностики ИМ [10, 12]. Однако смерть пациента может наступить на фоне типичной клини-

ческой картины ИМ, включая появление новых ишемических изменений на ЭКГ или фибрилляции желудочков, до того, как появилась возможность выполнить забор образцов крови для определения биомаркеров; пациент также может скончаться вскоре после появления симптомов, раньше, чем возникает повышение биомаркеров. У таких больных диагностируют ИМ 3-го типа, полагая, что вероятность развития острой ишемии миокарда у них высока даже в отсутствие типичной динамики сердечных биомаркеров [10, 12]. Это позволяет отличить летальные случаи ИМ от значительно большей группы эпизодов внезапной смерти, которая может иметь как кардиальную (ишемическую), так и некардиальную природу. Если после установления диагноза ИМ 3-го типа морфологическое исследование выявляет признаки недавнего ИМ и наличие тромбоза инфаркт-связанной артерии, то ИМ 3-го типа следует изменить на ИМ 1-го типа. Оригинальных исследований по частоте встречаемости ИМ 3-го типа очень мало, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ежегодная заболеваемость



Рис. 6. Интерпретация повреждения миокарда. Ишемический порог существенно варьирует в зависимости от степени выраженности воздействующего фактора и тяжести сопутствующего заболевания сердца.

Примечание: ^а — стабильный уровень предполагает колебания уровня тропонина $\leq 20\%$ в зависимости от клинической ситуации, ^б — ишемия предполагает наличие признаков и/или симптомов ишемии миокарда.

Сокращения: ВРП — верхний референсный предел, ИМ — инфаркт миокарда.

составляет менее 10/100 тыс. человеко-лет, а доля — 3-4% среди всех типов ИМ [60].

Критерии ИМ 3-го типа

Диагностируется в случае наступления сердечной смерти на фоне явных симптомов ишемии миокарда, сопровождающихся появлением предположительных новых ишемических изменений на ЭКГ или фибрилляцией желудочков, но умерших до забора крови на биомаркеры или до момента повышения биомаркеров, или при выявлении ИМ на аутопсии.

8. Повреждение миокарда, связанное с вмешательством на коронарных артериях

Повреждение миокарда, связанное с процедурой коронарной реваскуляризации, т.е. либо с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), либо с аорто-коронарным шунтированием (АКШ), может развиваться непосредственно в ходе вмешательства, а также после него, например, ранний или поздний тромбоз стента или рестеноз в стенте, стеноз или окклюзия шунта. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с поздним накоплением гадолиния позволяет оценить наличие повреждения миокарда [61-63]. При количественной оценке повреждения с использованием данного метода перед вмешательством и сразу после него было выявлено, что у 32% больных имеются признаки повреждения миокарда, связанного с процедурой [63]. Было показано, что у пациентов с повышенными уровнями сТнI после ЧКВ или АКШ на МРТ имелись признаки повреждения миокарда [61, 62]. Таким образом, повышение уровней сТн после процедуры коронарной реваскуляризации может отражать поражение миокарда в ходе вмешательства. Важно учитывать, что если исходные значения сТн перед процедурой превышали 99-й процентиль ВРП, уровень сТн должен быть стабильным до проведения обследования, поскольку лишь в этом случае можно достоверно выявить наличие острого повреждения миокарда на фоне операции. При выполнении реваскуляризации у пациента с ИМ невозможно определить, в какой степени повышение уровней сТн обусловлено ИМ, а в какой — вмешательством.

Критерии ИМ, связанного с вмешательством на коронарных артериях

Повреждение миокарда, связанное с вмешательством на коронарных артериях, диагностируется при повышении уровней сТн (>99-го процентиля ВРП) у пациентов с нормальным исходным показателем (≤99-го процентиля ВРП) или при повышении уровней сТн >20% по сравнению с исходным показателем, когда он превышал 99-й процентиль ВРП, но был стабилен или снижался.

У большого числа пациентов выявляются повышенные уровни сТн после ЧКВ, они колеблются в пределах ~20-40% при стабильной ИБС и могут повышаться на 40-50% при ИМ [64]. Повреждение миокарда на фоне вмешательства можно выявить с помощью оценки уровня сТн перед процедурой и через 3-6 ч после нее. При повышении второго показателя следует продолжить определение уровней сТн для выявления пикового

показателя. Повышение уровней сТн после вмешательства можно связать с повреждением миокарда только в том случае, если до процедуры показатели были нормальными (≤99-го процентиля ВРП) или были стабильными или снижались. Если пациенту, поступившему с ОКС, была выполнена экстренная реваскуляризация, перед которой однократное определение уровня сТн выявило его нормальное или незначительно повышенное значение, а после операции показатель продолжал повышаться, то такую динамику следует отнести к исходному событию (инфаркту миокарда). В недавних исследованиях было обосновано значение повышенного уровня сТн, выявленного до выполнения вмешательства, как прогностического маркера у пациентов, у которых после процедуры уровень сТн продолжает увеличиваться [65]. Чтобы диагностировать повреждение миокарда, связанное с вмешательством, в случае наличия только одного показателя сТн перед операцией, необходимо, чтобы после процедуры сТн был стабильным или начал снижаться, а затем было вновь выявлено его нарастание, превышающее 99-й процентиль ВРП. При этом, если уровень сТн не вернулся к нормальному, нарастание должно быть >20% и в абсолютном выражении превышать 99-й процентиль ВРП.

9. Инфаркт миокарда, связанный с чрескожным коронарным вмешательством (4а тип инфаркта миокарда)

Изолированного повышения уровня сТн после вмешательства достаточно для установления повреждения миокарда, связанного с процедурой, но недостаточно для подтверждения диагноза ИМ 4а типа. Критерием ИМ 4а типа является уровень сТн, в пять раз превышающий 99-й процентиль ВРП у пациентов с исходно нормальными значениями; если до вмешательства у больного имелось повышение сТн, то этот показатель должен быть стабильным (колебания ≤20%) или снижающимся, а повышение уровня сТн после операции должно быть >20% и в абсолютном выражении превышать 99-й процентиль ВРП. Кроме того, должны определяться признаки ишемии миокарда, либо по данным ЭКГ или визуализирующих методов, либо при выявлении осложнений выполненного вмешательства в виде нарушения коронарного кровотока, например, диссекция коронарной артерии, окклюзия эпикардиальной артерии или окклюзия/тромбоз боковой ветви, нарушение дистального кровотока или дистальная эмболия. В настоящее время активно изучается возможность использования методов определения высокочувствительного сТн (вч-сТн) для диагностики ИМ типов 4а и 5. В настоящее время существует много методов определения вч-сТн, у которых имеются широкие пределы колебаний. Для различных методик могут потребоваться разные критерии. Тем не менее было продемонстрировано, что оптимальные пороговые

значения вч-сТн, позволяющие прогнозировать развитие кардиоваскулярных событий через 30 дней и 1 год, очень близки к пятикратному повышению, которые было предложено Третьим универсальным определением ИМ [12, 66, 67]. Поэтому данный критерий был сохранен, так как других научных доказательств, позволяющих с большей точностью выявить этот тип ИМ, в настоящее время не получено. Другими критериями ИМ 4а типа, помимо значения вч-сТн или сТн, являются появление нового патологического зубца Q или посмертное выявление тромбоза соответствующей артерии, связанного с проведенным вмешательством.

Критерии ИМ, связанного с ЧКВ, в течение ≤48 часов (тип 4а ИМ)

ИМ, связанный с вмешательством на коронарных артериях, диагностируется при превышении 99-го перцентиля ВРП уровня сТн более чем в пять раз у больных с нормальным исходным уровнем. У пациентов с повышенным уровнем сТн перед вмешательством, у которых этот показатель был стабильным (колебания ≤20%) или снижался, повышение сТн после операции должно составлять >20%. При этом абсолютное значение уровня сТн после процедуры должно все равно превышать 99-й перцентиль ВРП как минимум в пять раз. Помимо этого, необходимо наличие хотя бы одного из следующих критериев:

- Новые изменения на ЭКГ, характерные для ишемии;
- Развитие нового патологического зубца Q^a;
- Признаки появления новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения локальной сократимости, характерных для ишемии, по данным визуализации;
- Ангиографические признаки осложнений вмешательства в виде диссекции коронарной артерии, окклюзии крупной эпикардиальной артерии или окклюзии/тромбоза боковой ветви, нарушения дистального кровотока или дистальной эмболии^b.

Примечание: ^a — появление нового патологического зубца Q соответствует критериям ИМ типа 4а в том случае, если уровни сТн превышают 99-й перцентиль ВРП более чем в пять раз. ^b — посмертное обнаружение тромбоза артерии, связанного с вмешательством, или макроскопически определяемой зоны некроза вне зависимости от наличия кровоизлияний, соответствуют критериям ИМ типа 4а.

10. Тромбоз стента, связанный с чрескожным вмешательством на коронарных артериях (тип 4b инфаркта миокарда)

Тип 4b ИМ относится к категории инфаркта, связанного с ЧКВ и возникает из-за тромбоза стента; подтверждается результатами ангиографии или аутопсии с применением тех же критериев, которые используются для диагностики ИМ 1-го типа. Важно указывать время развития тромбоза стента по отношению ко времени выполнения ЧКВ. Предлагается использовать следующие временные категории тромбоза стентов: острый, 0-24 ч; подострый, >24 ч до 30 дней; поздний, >30 дней до 1 года; очень поздний, >1 года после имплантации стента [68].

11. Рестеноз, связанный с чрескожным вмешательством на коронарных артериях (тип 4с инфаркта миокарда)

Иногда ИМ возникает из-за рестеноза стента или рестеноза после баллонной ангиопластики, при этом

при коронарной ангиографии в соответствующей артерии зоне инфаркта не обнаруживается ни тромб, ни "виновное" повреждение. Такой ИМ, связанный с ЧКВ, определяется как тип 4с ИМ, он представляет собой локальный или диффузный рестеноз или комплексное поражение, сопровождающееся повышением и/или снижением уровня сТн выше 99-го перцентиля ВРП и критериями, используемыми для диагностики ИМ 1-го типа.

12. Инфаркт миокарда, связанный с операцией коронарного шунтирования (инфаркт миокарда 5-го типа)

К повреждению миокарда во время операции КШ может привести множество факторов. Ряд из них связан с особенностями защиты сердца, распространенностью зоны прямого травматического повреждения миокарда, а также потенциального ишемического повреждения. В связи с этим следует ожидать повышения уровней сТн после любой операции КШ [69, 70], что необходимо учитывать при сравнении объема повреждения миокарда, связанного с операциями на сердце, с повреждением, обусловленным менее инвазивными вмешательствами. В зависимости от использования искусственного кровообращения, ИМ, связанный с операцией КШ, встречается у 32-44% пациентов после КШ по данным МРТ сердца с поздним накоплением гадолиния [61, 63]. Площадь под кривой и рутинное определение концентрации сТн продемонстрировали отчетливую линейную зависимость между объемом нового повреждения, выявляемого с помощью МРТ с поздним накоплением гадолиния. Площадь под кривой КФК-МБ также информативна, однако намного уступает результатам определения сТнI [69]. Однако эта взаимосвязь может изменяться в зависимости от характера вмешательства, способа кардиopleгии, а также от метода определения сТн. Очень высокие концентрации сТн обычно связаны с событиями, вызванными поражением коронарных артерий [61, 63, 69]. Таким образом, хотя определение кардиоспецифичных биомаркеров, особенно сТн, представляет собой надежный метод выявления повреждения миокарда во время оперативного вмешательства, а также, при развитии нового эпизода ишемии миокарда, для диагностики ИМ 5-го типа трудно определить конкретные пороговые значения для всех вмешательств и всех методов определения сТн. Однако для того, чтобы обеспечить преемственность с аналогичными стандартами, приведенными в предшествующих определениях 5-го типа ИМ [12], а также в связи с отсутствием новых научных данных, которые обеспечили бы более точные критерии диагностики данного подтипа ИМ, предлагается использовать значение сТн, превышающее 99-й перцентиль ВРП более чем в 10 раз, при условии, что исходная концентрация

сТн была нормальной (≤ 99 -го перцентиля ВРП), в качестве порогового уровня для диагностики ИМ 5-го типа в течение 48 ч после операции КШ. Важно, чтобы повышение концентрации сТн после вмешательства сопровождалось электрокардиографическими или ангиографическими признаками нового эпизода ишемии или утраты жизнеспособности миокарда по данным визуализирующих методов исследования [71]. Более высокие пороговые значения для диагностики ИМ после операции КШ по сравнению с ЧКВ (в 10, а не в 5 раз выше 99-го перцентиля ВРП) были установлены произвольно с учетом неизбежно большего объема повреждения миокарда в ходе операции КШ, чем в ходе ЧКВ.

Следует принимать во внимание, что после операции КШ часто выявляются изменения сегмента ST и зубца Т вследствие эпикардиального повреждения, и что эти признаки не являются надежными критериями ишемии миокарда в данной ситуации. Однако элевация сегмента ST, сопровождающаяся реципрокной депрессией, а также другие специфические изменения на ЭКГ могут быть более достоверными признаками возможного ишемического события.

Критерии ИМ, связанного ассоциированного с операцией КШ в течение ≤ 48 часов после соответствующего вмешательства (ИМ типа 5)

ИМ, связанный с операцией КШ, диагностируется при повышении концентрации тропонинов >10 раз выше 99-го перцентиля ВРП у пациентов с исходно нормальными уровнями тропонинов. При повышении уровней тропонинов перед операцией и сохранении их стабильных значений (колебания $\leq 20\%$) или снижении, повышение тропонина после вмешательства должно увеличиться более чем на 20%. Однако абсолютное значение концентрации тропонина после операции при этом все равно должно быть >10 раз выше 99-го перцентиля ВРП. Помимо этого, необходимо наличие хотя бы одного из следующих критериев:

- Появление нового патологического зубца Q^a;
- Ангиографические признаки новой окклюзии шунта или новой окклюзии нативной коронарной артерии;
- Появление новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения локальной сократимости, характерных для ишемии, по данным визуализирующих методов исследования.

Примечание: ^a — изолированное развитие нового патологического зубца Q соответствует критериям ИМ 5-го типа если уровни тропонинов повышены и увеличиваются, но превышают 99-й перцентиль ВРП менее, чем в 10 раз.

Выраженное изолированное повышение уровня сТн в течение 48 часов после операции, даже в отсутствие ЭКГ/ангиографических или других признаков ИМ, свидетельствует о прогностически значимом повреждении миокарда в ходе АКШ [72]. Наличие значимого повреждения миокарда у пациентов на фоне технически сложного вмешательства (например, при трудностях наложения анастомозов при выраженном кальцинозе аорты, наличии признаков ишемии миокарда в ходе операции и т.п.) должно способствовать дополнительному обследованию пациента с целью исключения ИМ 5-го типа.

13. Другие определения инфаркта миокарда, связанного с чрескожным вмешательством на коронарных артериях или с аорто-коронарным шунтированием

В настоящее время отсутствуют общепринятые пороговые значения уровней сТн или вч-сТн, которые позволили бы достоверно отличить повреждение миокарда от ИМ на фоне выполнения вмешательства на коронарных артериях. Дифференциальный диагноз проводится на основании оценки повреждения, которое развивается вследствие нарушения кровотока, вызванного осложнениями в ходе вмешательства и приводящего к ишемии миокарда, выраженной в достаточной степени, чтобы вызвать ИМ. Объем поражения будет определять степень повышения уровней сТн. В клинических исследованиях использовали различные пороговые критерии для диагностики ИМ [68, 73]. Учитывая разнообразие методов, используемых для определения уровней сТн, такой подход может привести к очень неоднозначным результатам. Согласно Академическому исследовательскому консорциуму-2 (Academic Research Consortium-2, ARC-2) уровни сТн после вмешательства должны превышать 99-й перцентиль ВРП в 35 раз и более как для ЧКВ, так и для АКШ у пациентов с нормальным исходным значением сТн или у больных с повышенным уровнем сТн перед вмешательством, у которых этот показатель был стабильным или снижался. Консорциум ARC-2 предлагает использовать еще один дополнительный критерий, помимо повышения уровня сТн в ≥ 35 раз, для подтверждения диагноза ИМ, ассоциированного с оперативным вмешательством. Такими дополнительными критериями являются: новый патологический зубец Q (или его эквивалент), ангиографические признаки нарушения кровотока в основной эпикардиальной артерии или боковой ветви диаметром $>1,5$ мм или появление новой зоны нежизнеспособного миокарда на фоне выполненного вмешательства по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [68]. Кроме того, Консорциум ARC-2 также определил самостоятельный критерий значимого повреждения миокарда на фоне оперативного вмешательства: повышение уровня сТн в ≥ 70 раз выше 99-го перцентиля ВРП (когда исходный уровень ниже ВРП, выше и стабилен или снижается) [68].

14. Повторный инфаркт миокарда

Возникший ИМ считается первым ИМ у данного пациента. Если признаки ИМ возникают в течение 28 дней после первого ИМ у данного пациента, второе событие не считается новым ИМ с эпидемиологической точки зрения. Если признаки ИМ появляются более чем через 28 дней после первого ИМ (индексного события), такой инфаркт считается повторным [11].

15. Рецидив инфаркта миокарда

Термин “рецидивирующий ИМ” применяется, когда признаки острого ИМ развиваются в течение 28 дней после первого или повторного ИМ [11]. ЭКГ-диагностика рецидива ИМ может быть затруднена вследствие наличия исходных изменений, обусловленных первым событием. Следует заподозрить развитие рецидива ИМ при повторном появлении подъема сегмента ST ≥ 1 мм или нового патологического зубца Q в двух смежных отведениях, особенно на фоне симптомов ишемии. Однако повторное повышение подъема сегмента ST может быть обусловлено осложнением ИМ в виде разрыва миокарда или возникновением перикардита, что требует проведения дополнительных диагностических мероприятий.

При подозрении на рецидив ИМ при появлении клинических симптомов или признаков на фоне текущего ИМ рекомендуется немедленное определение уровней сТн. Второй анализ крови на сТн необходимо провести через 3–6 ч или раньше, но с использованием более чувствительных тестов. Если уровень сТн повышен, но стабилен или снижается во время предполагаемого рецидива, диагноз “рецидивирующий ИМ” устанавливается при повышении уровня сТн $>20\%$ во втором анализе [74]. Если первый анализ сТн нормальный, следует применить критерии нового острого ИМ [12].

16. Повреждение миокарда и инфаркт миокарда, связанные с другими кардиальными процедурами, кроме реваскуляризации

Вмешательства на сердце, например, транскатетерная имплантация клапана, могут вызывать повреждение миокарда как вследствие непосредственного травмирования миокарда, так и за счет локальной ишемии на фоне коронарной обструкции или эмболизации. Абляция при нарушениях ритма сердца приводит к контролируемому повреждению миокарда в ходе процедуры в результате нагревания или охлаждения тканей. Степень повреждения миокарда в ходе процедуры можно оценить с помощью повторных определений сТн. Их повышение на фоне вмешательств следует расценивать как повреждение миокарда, ассоциированное с процедурой, а не как ИМ, за исключением случаев, когда уровень биомаркеров в сочетании с дополнительными признаками ишемии миокарда соответствуют критериям ИМ 5-го типа [75, 76].

17. Повреждение миокарда и инфаркт миокарда, связанные с не кардиохирургическими вмешательствами

ИМ, развившийся в периоперационном периоде, представляет собой наиболее значимое осложнение большинства не кардиохирургических вмешательств и ассоциируется с плохим прогнозом [77, 78]. У боль-

шинства пациентов с ИМ, возникшим в периоперационном периоде, отсутствуют клинические признаки ишемии вследствие анестезии, применения седативных или анальгезирующих препаратов. Тем не менее, бессимптомный ИМ, развившийся в периоперационном периоде, ассоциирован с 30-дневной летальностью столь же сильно, как и ИМ, сопровождающийся клиническими проявлениями [77, 78]. Наличие информации об исходном уровне вч-сТн будет способствовать выявлению пациентов, у которых имеется хроническое повышение уровня сТн перед операцией, а также больных с повышенным риском во время и после вмешательства [79, 80]. Определение вч-сТн показало, что у 35% больных имеется повышение уровня выше 99-го перцентиля ВРП, а у 17% пациентов выявляется характерная динамика, свидетельствующая о развитии повреждения миокарда [81]. Особенно высокий риск свойственен пациентам с нарастанием исходно повышенного сТн; при этом риск тем выше, чем больше прирост [82, 83].

Патофизиологические механизмы развития ИМ в периоперационном периоде широко обсуждаются. Известно, что периоперационный период характеризуется повышением метаболических потребностей миокарда, что может приводить к развитию ИМ у пациентов со стабильной ИБС [84, 85]. По данным ангиографических исследований, ишемия миокарда представляет собой ведущий механизм развития периоперационного ИМ [84, 85], что в сочетании с повышением/снижением уровней сТн позволяет диагностировать 2-й тип ИМ. Однако в ряде других ангиографических исследований у ~50–60% пациентов с ИМ в периоперационном периоде был выявлен разрыв бляшки коронарной артерии [86, 87], что свидетельствует об ИМ 1-го типа. С другой стороны, повреждение миокарда в периоперационном периоде, не сопровождающееся соответствующими признаками ишемии, представляет собой частое осложнение не кардиохирургических вмешательств, ассоциированное со значительной смертностью в ближайшем и отдаленном периодах, сопоставимое с уровнем, свойственным периоперационному ИМ [83].

Пациентам высокого риска рекомендуется оценивать уровень вч-сТн в послеоперационном периоде. Для корректной интерпретации причин повышения уровня сТн после операции необходимо знать показатели перед вмешательством, поскольку это позволяет оценить, было ли повышение уровня биомаркера острым. Тем не менее, для установления диагноза ИМ требуется, помимо повышения уровней сТн, наличие признаков ишемии миокарда в пери- или послеоперационном периоде, например, динамика сегмента ST, определяемая в ходе мониторингирования ЭКГ/обычной записи ЭКГ, повторные эпизоды

гипоксии, гипотензии, тахикардии или признаки ИМ при визуализации. В отсутствие признаков острой ишемии миокарда диагноз острого повреждения миокарда представляется более корректным. Текущие исследования свидетельствуют о том, что в такой клинической ситуации вмешательство может быть целесообразным.

18. Повреждение или инфаркт миокарда, связанные с сердечной недостаточностью

В зависимости от используемого метода, достоверное повышение уровней сТн, свидетельствующее о наличии повреждения миокарда, может наблюдаться у больных сердечной недостаточностью (СН) как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [88]. При использовании высокочувствительных методов повышение кардиоспецифичных биомаркеров может определяться практически у всех пациентов с СН, при этом у значительного их числа этот показатель будет превышать 99-й процентиль ВРП, особенно при выраженной симптоматике СН, например, в случаях острой декомпенсации [87].

Помимо ИМ 1-го типа, существует ряд механизмов, объясняющих увеличение концентрации сТн у больных СН [88, 89]. Например, возможно развитие ИМ 2-го типа на фоне повышения трансмурального давления, обструкции микрососудов, дисфункции эндотелия, анемии или гипотензии. В эксперименте продемонстрированы также апоптоз и аутофагия кардиомиоцитов, обусловленные напряжением стенок камер сердца, что также может приводить к повышению уровня биомаркеров. При СН, сопровождающейся высокими значениями сТн, свидетельствующими о наличии повреждения миокарда, возможно присутствие прямого цитотоксического эффекта, связанного с воспалением, циркулирующими нейrogормонами и инфильтративными процессами. Кроме того, в качестве возможной причины повышения уровня сТн обсуждается экзоцитоз сТн, содержащегося в цитозоли кардиомиоцитов, непосредственно в кровоток [89].

Во всех случаях острой декомпенсации СН следует немедленно определять уровень сТн и регистрировать ЭКГ с целью исключения ишемии миокарда в качестве причины ухудшения течения заболевания. В такой ситуации повышенный уровень кардиоспецифичных биомаркеров следует трактовать как вероятный признак ИМ 1-го типа при значимом повышении/снижении их уровней, особенно при наличии жалоб на дискомфорт в грудной клетке или других симптомов ишемии и/или при выявлении новых изменений на ЭКГ, характерных для ишемии, или появлении зон нарушений сократимости миокарда в ходе неинвазивного обследования. Одышка, ведущий симптом острой декомпенсированной СН,

может оказаться эквивалентом стенокардии, однако в отсутствие данных, свидетельствующих о поражении коронарных артерий, интерпретировать этот признак следует с осторожностью. Если имеются данные о состоянии коронарного кровотока, их можно использовать при трактовке повышенного уровня кардиоспецифичных биомаркеров. Однако для понимания причин изменения уровней сТн нередко требуются дополнительные исследования: оценка функции почек, состояния перфузии миокарда, коронароангиография или МРТ сердца.

19. Синдром такоцубо

Синдром такоцубо (СТЦ) может имитировать картину ИМ, он диагностируется у ~1-2% пациентов, госпитализированных с подозрением на ИМпСТ [90]. Развитие СТЦ нередко провоцируется выраженной эмоциональной или физической нагрузкой, например, тяжелой утратой. Более 90% пациентов составляют женщины в постменопаузе. Сердечно-сосудистые осложнения развиваются у ~50% больных с СТЦ, при этом госпитальная летальность аналогична этому показателю при ИМпСТ (4-5%) и обусловлена кардиогенным шоком, разрывом миокарда или злокачественными аритмиями [90]. СТЦ обычно проявляется как ОКС. Нередко выявляется подъем сегмента ST (44%), однако он чаще выявляется в боковых и прекардиальных отведениях и отражает область кровоснабжения более одной коронарной артерии. Депрессия сегмента ST наблюдается у <10% больных, а через 12-24 часа обычно появляются глубокие симметричные отрицательные зубцы Т и удлинение интервала QTc [91, 92].

Как правило, наблюдается транзиторное повышение уровней сТн (>95% случаев), однако самый высокий уровень биомаркеров обычно умеренно превышает нормальные значения, что не соответствует распространенным изменениям на ЭКГ и выраженности дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Повышение и снижение концентрации кардиоспецифичных биомаркеров отражают острое повреждение миокарда, связанное с выраженным повышением уровня катехоламинов, которые, как известно, являются триггером высвобождения сТн из кардиомиоцитов. Ишемии миокарда могут также способствовать спазм коронарных артерий, напряжение и гиперконтрактильность миокарда и повышение постнагрузки на желудочки. Следует заподозрить СТЦ в случае несоответствия между клиническими и электрокардиографическими проявлениями и степенью повышения уровней кардиоспецифических биомаркеров, а также когда локализация зон нарушений сократимости ЛЖ не соответствует поражению конкретной коронарной артерии. Однако для подтверждения диагноза нередко требуется выполнение коронарографии и вентрикулографии.

В большинстве случаев результаты коронароангиографии оказываются нормальными, а при наличии поражения коронарных артерий (~15% случаев) его выраженность неспособна объяснить имеющиеся нарушения сократимости миокарда. Вентрикулография во время катетеризации и/или ЭхоКГ выявляет различные зоны нарушения сократимости стенок ЛЖ, в том числе в области верхушки (у 82% пациентов), срединного сегмента (14,6%), базальных отделов (2,2%) или локальную (1,5%) циркулярную акинезию или гипокинезию, вовлекающие бассейны более чем одной коронарной артерии. При выполнении МРТ сердца в остром периоде обычно выявляется отек миокарда, однако феномен позднего накопления гадолиния, как правило, отсутствует. Восстановление функции ЛЖ происходит в период от нескольких часов до нескольких недель [93]. Восстановление может быть неполным, с сохранением нарушений диастолической функции, нарушенного миокардиального резерва при физических нагрузках или аритмий в течение длительного времени у 10-15% пациентов. При сохранении нарушений локальной сократимости рекомендуется выполнить МРТ сердца с поздним накоплением гадолиния для исключения ИМ со спонтанной реканализацией.

Дифференциальная диагностика ИМ и СТЦ может быть сложной, особенно при наличии сопутствующей ИБС (15% по данным Международного регистра СТЦ) [91]. Два дополнительных признака, помогающих отличить СТЦ от ИМ, — удлинение интервала QTc >500 мс в остром периоде и восстановление функции ЛЖ в течение 2-4 нед. Описаны редкие случаи совместного развития ИМ и СТЦ, например, СТЦ, индуцированный ИМ, или СТЦ со вторичным разрывом бляшки, но это наблюдается тогда, когда региональное нарушение движения стенок ЛЖ больше площади, обеспечиваемой одной коронарной артерией, и соответствует признакам и определению СТЦ [94].

20. Инфаркт миокарда при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий

Все чаще встречаются пациенты с ИМ при отсутствии ангиографических признаков обструктивного поражения коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ диаметра крупной эпикардиальной артерии), для таких ситуаций предложен термин “ИМ с необструктивным поражением коронарных артерий” (ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA) [95, 96]. Диагноз ИМБОКА, как и диагноз ИМ, предполагает ишемический механизм повреждения миокарда (т.е. неишемические причины, например, миокардит, должны быть исключены). Кроме того, диагноз ИМБОКА требует уверенности в том, что обструк-

тивное поражение сосудов не было случайно пропущено в ходе исследования (например, спонтанная диссекция коронарной артерии). Распространенность ИМБОКА составляет 6-8% среди пациентов с диагнозом ИМ, она выше среди женщин, а также среди пациентов с ИМбпST по сравнению с больными ИМпST [96-98]. Причиной ИМБОКА может быть нестабильность атеросклеротической бляшки и тромбоз коронарной артерии, т.е. ИМ 1-го типа. Кроме того, возможно развитие спазма коронарных артерий и спонтанной диссекции, что соответствует ИМ 2-го типа. Для установления механизма ишемии при ИМБОКА могут потребоваться дополнительные визуализирующие методы исследования коронарных сосудов, а также функциональные пробы [46].

21. Повреждение и/или инфаркт миокарда, связанные с заболеванием почек

У многих пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) выявляется повышение уровней кардиоспецифичных биомаркеров [99, 100]. При использовании высокочувствительных методов определения сТн у большинства больных с терминальной почечной недостаточностью их значения превышают 99-й перцентиль ВРП [99, 101]. При этом чаще отмечается повышение уровня сТнТ, чем сТнI [99, 102]. С помощью высокочувствительных методов определения сТн было продемонстрировано, что патология почек часто ассоциирована с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы [102-104]. В ходе оценки результатов аутопсий оказалось, что повышенная концентрация кардиоспецифичных биомаркеров всегда ассоциировалась с признаками повреждения миокарда [15]. Недавно было продемонстрировано некоторое влияние на почечный клиренс сТн при невысоких уровнях, однако не было выявлено изменений в ответ на эпизоды острого повреждения миокарда [105]. Возможные механизмы включают повышение внутрижелудочкового давления, поражение мелких коронарных сосудов, анемию, гипотензию, а также, вероятно, прямое токсическое действие на миокард на фоне уремии [89]. В эксперименте выявлены апоптоз и аутофагия кардиомиоцитов, обусловленные острым растяжением стенок [18]. Таким образом, нередко наблюдается исходное повышение уровней кардиоспецифичных биомаркеров, а поскольку оно отражает поражение миокарда, такое повышение обладает важным прогностическим значением [99].

Диагностика ИМ у пациентов с ХБП и повышенным уровнем сТн может представлять сложности, если отсутствуют клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда. По данным исследований, динамические изменения уровней сТн столь же информативны для подтверждения диагноза ИМ у больных ХБП, как и у пациентов с нормальной

функцией почек [106]. Если сТн остается стабильно повышенным в течение длительного времени, то даже существенное его повышение, наиболее вероятно, свидетельствует о хроническом повреждении миокарда. Это не означает, что у таких пациентов отсутствует ИБС, поскольку дисфункция почек и поражение коронарных артерий часто сопутствуют друг другу. При выявлении динамических изменений уровня сТн — повышения и/или снижения — причина может быть связана с острой объемной перегрузкой, застойной СН или ИМ. В случае повышения, а затем снижения концентрации кардиоспецифичных биомаркеров на фоне клинических признаков ишемии, появления новых ишемических изменений на ЭКГ или новых зон нарушений локальной сократимости при визуализации, вероятен диагноз ИМ. Нет данных, свидетельствующих о необходимости использования других диагностических критериев у данной группы пациентов. Иногда для более точной диагностики может потребоваться выполнение дополнительных визуализирующих исследований. Следует учитывать, что в случае госпитализации пациента с ХБП через длительный промежуток времени после появления болевого синдрома в грудной клетке закономерная динамика уровней кардиоспецифичных биомаркеров может отсутствовать, особенно если исходная концентрация была повышена. Такие ситуации не должны препятствовать установлению диагноза ИМ при наличии явной клинической картины.

22. Повреждение и/или инфаркт миокарда у пациентов в критическом состоянии

Повышение уровней кардиоспецифичных биомаркеров часто наблюдается у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом вне зависимости от основного заболевания [107, 108]. Повышение уровней кардиоспецифичных биомаркеров может свидетельствовать о развитии ИМ 2-го типа вследствие поражения коронарных артерий и повышения потребности миокарда в кислороде [109], при этом у других пациентов возможно возникновение ИМ 1-го типа на фоне дестабилизации бляшки и тромбоза коронарной артерии. Однако у ряда больных повышение уровней сТн и снижение ФВ могут быть обусловлены сепсисом, при этом после лечения сепсиса возможно полное восстановление функции миокарда и ФВ. При наличии тяжелой патологии внутренних органов у пациента, находящегося в критическом состоянии, повышение уровней кардиоспецифичных биомаркеров может представлять серьезную проблему для врача в отношении определения дальнейшей тактики. В случае успешной коррекции критического состояния следует провести клиническую оценку ситуации

и решить, существует ли необходимость (и в какой степени) дальнейшего обследования с целью исключения поражения коронарных артерий или структурной патологии сердца [110].

23. Биохимический подход к диагностике повреждения и инфаркта миокарда

сТнI и сТнT являются основными биомаркерами, рекомендованными как для подтверждения, так и исключения повреждения миокарда и, следовательно, для диагностики ИМ и его конкретного варианта [12, 22, 23, 31]. Выявление повышения и/или снижения уровня сТн является необходимым и представляет собой ключевой критерий (наряду с другими данными клинической оценки) диагноза ИМ. Критерии, позволяющие выявить клинически значимое повышение в двух последовательных образцах, зависят от методики определения биомаркеров и продолжают изменяться. Схема динамики уровней сТн у пациентов с ИМ представлена на рисунке 7.

Следует учитывать, что поскольку поступление сТн в кровь в значительной степени зависит от состояния кровотока [111, 112], возможны существенные различия времени достижения пиковых показателей (скорости достижения), времени, когда концентрация превысит 99-й перцентиль ВРП, а также времени появления динамических изменений. Возможность выявления динамики также зависит от времени получения пробы и интервалов измерений. Например, выявить динамику сложно, если показатели близки к максимальным. Кроме того, снижение кривой “время-концентрация” происходит значительно медленнее, чем повышение. Все это следует учитывать, когда принимается решение о наличии или отсутствии динамических изменений уровней сТн. Помимо этого, необходимо убедиться, что конкретное изменение превышает колебания, обусловленные вариабельностью. Для традиционных методик этот параметр определяется как изменение, равное или превышающее три стандартных отклонения (3σ) [12, 22]. Для высокочувствительных методов определения сТн также необходимо принимать во внимание биологическую вариацию. В большинстве исследований вклад аналитической и биологической вариаций находятся в пределах 50-60%.

В связи с этим данный процент рекомендуется использовать в тех случаях, когда исходные показатели ≤ 99 -му перцентилю ВРП [23, 31, 113]. Однако для пациентов, у которых исходные параметры превышают 99-й перцентиль ВРП, клинически значимой будет меньшая степень колебаний показателей во время последовательных измерений (по сравнению с лицами, имеющими исходные параметры ≤ 99 перцентиле ВРП). Эксперты рекомендуют использовать в такой ситуации колебания $>20\%$ [22]. Колебания абсолютных значений зависят от методики опре-

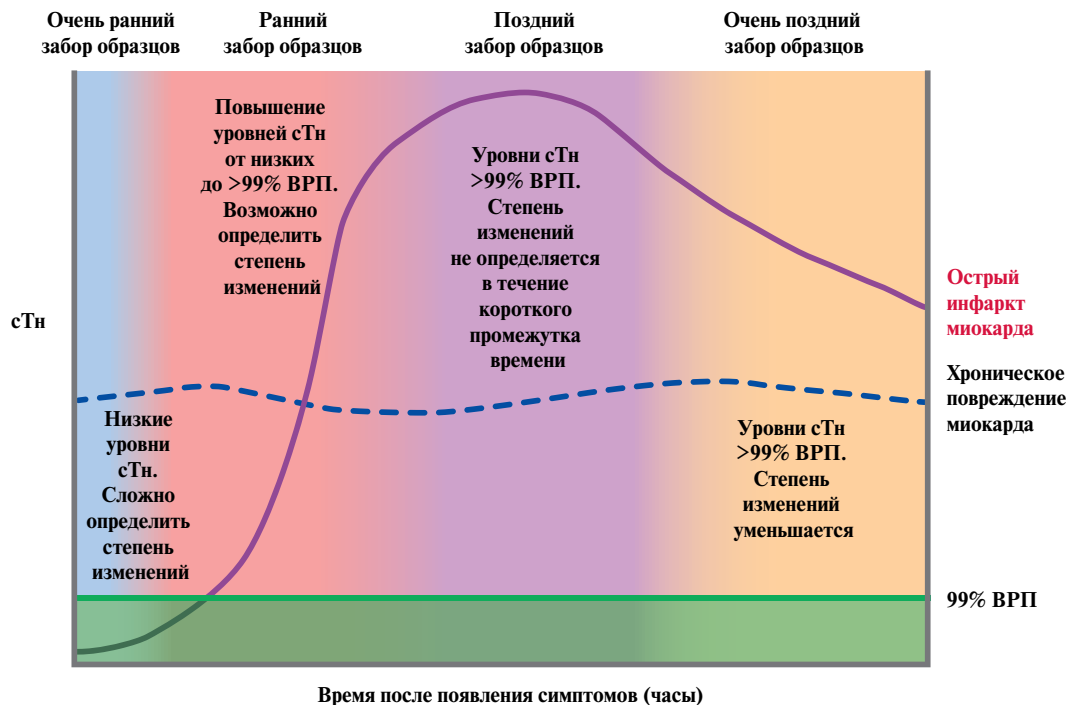


Рис. 7. Динамика уровней сТн в ранние сроки после повреждения миокарда, включая ИМ.

Примечание: время поступления биомаркеров в кровь зависит от кровотока и времени получения биообразцов после появления симптомов. Следовательно, возможность трактовать незначительные изменения в качестве диагностически значимых представляется сомнительной. Кроме того, большое число сопутствующих заболеваний способствует повышению уровней сТн, особенно при использовании высокочувствительных методов их определения, поэтому повышенные исходные значения могут выявляться даже при получении образцов вскоре после появления симптомов. Динамика уровней или степень изменения концентрации кардиоспецифичных биомаркеров можно использовать для дифференциальной диагностики острых и хронических состояний, что представлено на рисунке. Повышение уровней сТн может определяться в течение нескольких дней после острого события.

Сокращения: ВРП — верхний референсный предел, сТн — сердечный тропонин.

деления, однако они, по-видимому, имеют преимущество перед относительными процентными изменениями при использовании высокочувствительных методов определения сТн [114], а по данным некоторых исследований, это особенно важно при исходно повышенных значениях [115]. Использование фиксированного критерия динамических изменений преобразуется в меньший относительный или процентный результат по мере увеличения абсолютных значений, что обеспечивает большую чувствительность. Динамика изменений важна для того, чтобы позволить клиницистам дифференцировать острое повышение сТн выше 99-го перцентилля ВРП от хронического [113–115]. Использование других критериев уменьшает клиническую специфичность определения вч-сТн [113, 116]. Необходимо также, чтобы при использовании вч-сТн погрешность коэффициента вариации 99-го перцентилля ВРП была $\leq 10\%$ [31]. Использование не высокочувствительных методов определения сТн (коэффициент вариации 99-го перцентилля ВРП $\leq 10\%$) затрудняет выявление значимой динамики при выполнении серийных исследований, однако не дает ложноположительных результатов. Методики с коэффициентом вариации, составляю-

щим 10–20%, приемлемы для клинической практики. Не следует использовать методы с коэффициентом вариации для 99-го перцентилля ВРП, превышающим 20% [117].

Если определение сТн невозможно, альтернативным методом является определение КФК-МБ. Как и для сТн, повышение КФК-МБ определяется при превышении 99-го перцентилля ВРП, что позволяет диагностировать ИМ. Следует учитывать гендерные различия при определении КФК-МБ [118].

24. Вопросы аналитики при определении сердечных тропонинов

Чувствительность методов определения сТнТ и сТнI (предел обнаружения) может отличаться в 10 раз [31, 119]. Поскольку методы не стандартизованы, нельзя проводить прямое сравнение показателей, полученных с помощью разных методов. Более того, данные могут различаться при использовании различных генераций одного и того же метода [120], также отличия возможны при использовании одних и тех же реагентов на другом оборудовании [121]. В связи с этим врачи должны знать, какие методы используются в конкретной лаборатории, а при воз-

никновении вопросов, касающихся методологии, обращаться к надежным источникам информации, например, представленным на сайте Международной федерации клинической биохимии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) (<http://www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-tf-cb/>). Данные Рекомендации учитывают все методики, включая высокочувствительные, современные (обычные) методы определения сТн, а также методы определения сТн у постели больного. В то время как высокочувствительные методы позволяют выявить незначительное превышение 99-го процентилля ВРП, другие методики не способны определить показатели, находящиеся в пределах референсных значений или немного превышающие 99-й процентиль ВРП, что ведет к документированию различной частоты событий, диагностируемых только на основании определения сТн. В настоящее время рекомендации IFCC поддерживают концепцию, согласно которой высокочувствительные методы определения сТн отличаются от обычных методик в связи с их способностью выявлять показатели сТн, находящиеся выше пределов обнаружения, у $\geq 50\%$ здоровых лиц [31, 118, 119, 122]. Это дает приблизительную оценку чувствительности метода. Рекомендуется отображать значения уровней сТн в виде целых чисел и выражать их в нанogramмах на литр, чтобы избежать проблем с интерпретацией результатов при наличии множества нулей и десятичных знаков [31]. Клиницисты не должны путать единицы, полученные при использовании обычных и высокочувствительных методов определения сТн. Все методы, в том числе и методы определения сТн, имеют аналитические проблемы, приводящие к ложноположительным или ложноотрицательным результатам, однако это встречается нечасто ($<0,5\%$) [22]. Эта проблема возникает еще реже при использовании высокочувствительных методов [23].

Совместная биологическая и аналитическая вариация высокочувствительного метода определения сТн находится в пределах 50-60% [123]. При повышенных значениях аналитическая вариация меньше, в этих случаях можно использовать показатель 20% для того, чтобы говорить о стабильных показателях в соответствующей клинической ситуации. Например, сложно выявить динамику в течение короткого периода времени у пациентов, госпитализированных вскоре после появления симптомов ИМ, у больных, госпитализированных поздно, показатели которых находятся на нисходящей части кривой “время-концентрация”, а также, если показатели близки к максимальным и определяются в тот момент, когда концентрация переходит от повышения к снижению [113, 123].

25. 99-й процентиль верхнего референсного предела

99-й процентиль (ВРП) является диагностическим критерием, свидетельствующим о наличии повреждения миокарда, и он должен быть определен для каждой конкретной методики, для которой осуществляется контроль качества с целью валидации неточности теста. Значения 99-го процентилля ВРП для методов определения сТн указываются производителем в инструкциях к тестам, в рецензируемых публикациях, а также сайте IFCC [118-120]. Клиницисты должны знать, что в отношении всех методов определения сТн, включая высокочувствительный, до сих пор отсутствует согласованное экспертное мнение относительно специфических критериев определения 99-го процентилля ВРП [124]. Мы поддерживаем рекомендации IFCC в отношении технических вопросов, касающихся высокочувствительного метода определения сТн, включая особенности проведения исследований для определения 99-го процентилля ВРП [119]. В этих рекомендациях определен скрининг клинических и суррогатных биомаркеров, который может потребоваться для лучшего определения 99-го процентилля ВРП, а также допустимые статистические методы анализа, однако в них отсутствуют требования к визуализирующим кардиологическим методикам [119]. Было показано, что результаты скрининга здоровых лиц с помощью визуализирующих методов привели к снижению 99-го процентилля ВРП, однако такой метод не является стандартизованным при создании приборов для диагностики *in vitro* [124, 125]. Таким образом, при использовании значений 99-го процентилля ВРП, установленных производителем, возможно получение ложноотрицательных результатов. Было показано, что в случае использования высокочувствительных методов определения сТн показатель 99-го процентилля ВРП находится в более высоких пределах у пациентов с сопутствующими заболеваниями и у лиц старше 60 лет [101, 125-127]. Однако в настоящее время использование в клинической практике пороговых уровней для разных возрастных категорий не рекомендовано. Клиницистам следует ориентироваться на изменение показателей в ходе последовательных измерений кардиоспецифичных биомаркеров в ходе диагностики повреждения миокарда, включая ИМ. Для женщин характерны существенно более низкие показатели, чем для мужчин, в связи с этим существуют гендерные различия 99-го процентилля ВРП кардиоспецифичных биомаркеров [31, 118-120]. Для некоторых высокочувствительных методов также установлены пороговые значения, отличающиеся у мужчин и женщин, для более точной диагностики и прогноза у пациентов с возможным острым ИМ [128, 129]. Тем не менее, не установлено, имеет ли эта информация дополнительное

значение для всех высокочувствительных методов определения сТн [130].

26. Практические рекомендации для диагностики повреждения и инфаркта миокарда

Образцы крови для определения кардиоспецифичных биомаркеров должны быть получены первоначально в ходе первичного осмотра (обозначаемые как время 0), повторный забор крови должен быть осуществлен через 3–6 ч, а при использовании высокочувствительного метода — раньше. От интервалов между заборами образцов крови будут зависеть исходные пороговые значения, и то, какие показатели будут определены в качестве патологического повышения и/или снижения уровня биомаркера. Может потребоваться получение дополнительных образцов и после 6-часового интервала, если ишемические эпизоды рецидивируют, а также у пациентов высокого риска. Для установления диагноза острого ИМ требуется выявление повышения и/или снижения уровней сТн, как минимум, на одну единицу выше 99-го перцентиля ВРП в сочетании с достоверными клиническими и/или электрокардиографическими признаками ишемии миокарда. Использование высокочувствительных методов позволяет сократить время установления диагноза до 3 ч от момента появления симптомов, однако у ряда больных это время будет больше (до 6 ч) [131]. Более того, у некоторых пациентов с острым повреждением миокарда, которые были госпитализированы в поздние сроки после развития ИМ (>12–18 ч) и показатели которых находятся на нисходящей части кривой “время-концентрация”, потребуется еще больше времени для выявления динамики показателей [131]. Кроме того, следует учитывать, что внедрение методов определения сТн, в том числе вч-сТн, приведет к уменьшению частоты диагностики нестабильной стенокардии, при этом более часто будет устанавливаться диагноз ИМбпСТ [132, 133]. При использовании высокочувствительных методов эти изменения могут достигать 18–30% [134]. При условии корректного установления времени появления симптомов, острая ишемия должна приводить к изменению уровней сТн, определяемых с помощью высокочувствительных методов, однако у некоторых пациентов не удастся точно определить время возникновения симптоматики. В связи с этим, несмотря на наличие типичного дискомфорта в грудной клетке, у таких больных может отсутствовать повышение сТн при использовании высокочувствительных методов диагностики. У других пациентов с симптомами, свидетельствующими о наличии нестабильной стенокардии, уровни сТн, определенные с помощью высокочувствительных методов, могут оказаться высокими за счет органических заболеваний сердца вне зависимости от наличия острой

ишемии миокарда. В этой последней группе особенно сложно проводить дифференциальную диагностику с больными ИМбпСТ, госпитализированными в позднем периоде, для которых характерна медленная динамика уровней сТн [131]. Кроме того, у некоторых пациентов может обнаружиться динамика уровней сТн, степень которой не соответствует диагностическим критериям, или концентрация не будет превышать 99-й перцентиль ВРП. Эта группа требует тщательного обследования, поскольку такие больные могут относиться к категории высокого риска. Дифференциальная диагностика у таких пациентов может быть проведена только на основании клинической оценки.

Ситуации, в которых выявляются очень низкие значения высокочувствительных вч-сТн, отсутствует динамика показателей или сохраняются нормальные значения сТн в течение 1–2 ч после госпитализации, по-видимому, позволяют исключить острое повреждение миокарда и ИМ. Стратегия, основанная на одном очень низком показателе (обычно соответствующем пределу обнаружения для данного метода), обладает высокой чувствительностью в отношении повреждения миокарда и, следовательно, высокой отрицательной прогностической значимостью для исключения ИМ [135]. Такая стратегия не может быть использована у пациентов, госпитализированных в ранние сроки, т.е. в течение первых двух часов после появления болевого синдрома в грудной клетке. В некоторых исследованиях подчеркивается, что подход, основанный на оценке одного теста, обеспечивает оптимальную чувствительность и отрицательную предсказательную точность у пациентов, имеющих низкий риск и нормальную ЭКГ [136–138]. Однако проблема такого короткого периода заключается в том, что точность метода может не позволить выявить небольшие различия [139–142]. Эти критерии нельзя применять при выявлении повышения сТн с помощью высокочувствительных методов.

Возможность использования в клинической практике подобного подхода с учетом специфичности и положительной предсказательной ценности метода оценки образцов в течение 1–2 ч для подтверждения диагноза ИМ ограничена большим числом пациентов, у которых изменения биомаркеров обусловлены другой патологией [136, 141]. Соответственно, использование этого короткого протокола, позволяющего быстро подтвердить/исключить наличие ИМ, не освобождает клиницистов от необходимости учитывать другие причины острого повреждения миокарда [142]. Кроме того, принимая во внимание широкую популяцию больных (в том числе с атипичными симптомами, имеющих терминальную почечную недостаточность и находящихся в критическом состоянии), требуется пересмотреть пороговые значения для клинического использования [139]. Такие

больные были исключены из большинства исследований [108, 136, 142].

Обнаружение закономерной динамики с повышением и/или снижением показателя необходимо, чтобы отличить острое повреждение от хронических состояний, ассоциированных со структурными заболеваниями сердца, которые могут сопровождаться хроническим повышением уровней кардиоспецифичных биомаркеров. Например, у пациентов с почечной недостаточностью [99, 143, 144] или гипертрофией ЛЖ [145] может определяться значимое хроническое повышение сТн. Это повышение может быть существенным, однако в подобных ситуациях отсутствует динамика во время последовательных анализов в остром периоде. Однако для пациентов высокого риска, госпитализированных в позднем периоде после появления симптомов, может потребоваться больше времени для выявления закономерного снижения показателя [146]. У таких больных показатели сТн находятся на нисходящей части кривой “время-концентрация”, и снижение параметров происходит медленно (рис. 7). В связи с этим у них сложно выявить характерную динамику в течение короткого периода времени [117]. В зависимости от объема пораженного миокарда, уровни кардиоспецифичных биомаркеров могут сохраняться выше 99-го перцентиля ВРП в течение более длительного периода времени [22, 23]. Превышение 99-го перцентиля ВРП сТн, вне зависимости от наличия или отсутствия характерной динамики, а также отсутствие клинических признаков ишемии, должны способствовать диагностическому поиску, направленному на выявление других причин поражения миокарда, как показано в таблице 1.

27. Электрокардиографическая диагностика инфаркта миокарда

ЭКГ является составной частью диагностического процесса у пациентов с подозрением на ИМ и ее следует проводить и интерпретировать в кратчайшие сроки (желательно в течение 10 мин) после первого контакта с пациентом [47, 147]. Регистрация ЭКГ на догоспитальном этапе позволяет ускорить процесс диагностики и лечения, а также облегчает выявление пациентов с ИМпST, которых необходимо госпитализировать в учреждения с возможностью выполнения ЧКВ в течение рекомендованного интервала времени (120 мин от момента выявления ИМпST) [46, 148]. Острая ишемия миокарда нередко ассоциируется с динамическими изменениями на ЭКГ, поэтому последовательная регистрация нескольких ЭКГ может предоставить крайне важную информацию, особенно если первая ЭКГ была неинформативна. Регистрация нескольких стандартных ЭКГ с фиксированной позицией электродов с интервалами в 15-30 мин в течение первых 1-2 ч или использование непре-

рывной компьютерной регистрации ЭКГ в 12 отведениях (при возможности) с целью выявления динамических изменений целесообразны у пациентов с рецидивирующими симптомами или в случае неинформативности первой ЭКГ [149]. Последовательная или непрерывная регистрация ЭКГ может способствовать выявлению реперфузии или повторной окклюзии. Реперфузия обычно сопровождается быстрым исчезновением подъема сегмента ST.

Более значимые изменения сегмента ST или появление отрицательного зубца T во многих отведениях ассоциируются с большей выраженной степенью ишемии миокарда и худшим прогнозом. Например, депрессия сегмента ST ≥ 1 мм в шести отведениях, сопровождающаяся подъемом сегмента ST в отведениях aVR или V₁ и нарушениями гемодинамики, может свидетельствовать о наличии многососудистого поражения коронарного русла или поражении основного ствола левой коронарной артерии. Появление патологического зубца Q свидетельствует об увеличении прогностического риска. Другие изменения на ЭКГ, ассоциированные с острой ишемией миокарда, включают появление нарушений ритма, блокады ножек пучка Гиса, нарушения артривентрикулярной проводимости и снижение амплитуды зубцов R в грудных отведениях, что является менее специфичным признаком. ЭКГ-изменений обычно бывает недостаточно для диагностики ишемии или ИМ, поскольку изменения сегмента ST могут наблюдаться и при других состояниях, например, при остром перикардите, гипертрофии ЛЖ, блокаде левой ножки пучка Гиса, синдроме Бругада, STЦ, а также при синдроме ранней реполяризации [150]. Предшествующие ЭКГ обычно очень помогают отличить новые изменения от имевшихся ранее, однако это не должно мешать принятию решения о начале терапии.

Длительный новый выгнутый вверх подъем сегмента ST, особенно в сочетании с реципрокной депрессией сегмента ST, обычно отражает острую окклюзию коронарной артерии и повреждение миокарда с развитием некроза. Реципрокные изменения ЭКГ могут помочь дифференцировать ИМпST от перикардита или синдрома ранней реполяризации. В случае кардиомиопатии возможно появление зубцов Q как признака фиброза миокарда в отсутствие ИБС. Более ранними проявлениями ишемии миокарда являются типичные зубцы T и изменения сегмента ST. Появление высокоамплитудных симметричных заостренных зубцов T в двух последовательных отведениях является ранним признаком, который может предшествовать подъему сегмента ST. Как правило, появление новых зубцов Q указывает на развитие некроза миокарда, что происходит через минуты/часы после начала ИМ. Транзиторные зубцы Q могут наблюдаться во время эпизодов острой ише-

мии или (редко) на фоне ИМ с успешной реперфузией. В таблице 2 приведены критерии изменений сегмента ST-зубца Т (ST-T), свидетельствующие об острой ишемии миокарда, которая может привести или не привести к ИМ. Для определения степени смещения сегмента ST используют точку J (место между окончанием комплекса QRS и началом сегмента ST), при этом начало комплекса QRS принимают за референсную точку. У пациентов со стабильной изолинией сегмент TP (изоэлектрический интервал) позволяет более точно оценить степень смещения сегмента ST и провести дифференциальную диагностику между острой ишемией миокарда и перикардитом (депрессия РТа). Однако в острой ситуации нередко отмечаются тахикардия и смещение изолинии, что затрудняет диагностику. В этих случаях рекомендуется ориентироваться на начало комплекса QRS в качестве исходной точки для оценки смещения точки J (рис. 8).

Для диагностики ишемических изменений необходимо выявить новую (или предположительно новую) элевацию точки J ≥ 1 мм (1 мм=0,1 мВ) в любых отведениях, за исключением отведений V_2 и V_3 . У здоровых мужчин моложе 40 лет требуется наличие элевации точки J, составляющей 2,5 мм в отведениях V_2 или V_3 , однако этот показатель уменьшается с возрастом. Пороговые диагностические значения отличаются у женщин и мужчин, и пороговая степень элевации точки J в отведениях V_2 или V_3 у здоровых женщин ниже, чем у мужчин [5]. Критерии, приведенные в таблице 2, требуют, чтобы изменения сегмента ST присутствовали как минимум в двух последовательных отведениях. Например, подъем сегмента ST ≥ 2 мм в отведении V_2 и ≥ 1 мм в отведении V_1 соответствует диагностическим критериям ишемических изменений в двух смежных отведениях у мужчины 40 лет. Однако элевация сегмента ST ≥ 1 мм и < 2 мм, наблюдаемая только в отведениях V_2 - V_3 , у мужчины (или $< 1,5$ мм у женщины) может соответствовать норме.

Следует учитывать, что меньшая степень смещения сегмента ST или инверсии зубца Т, чем приведенная в таблице 2, также может отражать острую ишемию миокарда. У пациентов с диагностированной ИБС или при ее высокой вероятности клиническая характеристика ИМ приобретает огромную важность для оценки этих ЭКГ-изменений.

Отсутствие элевации сегмента ST в грудных отведениях, высокоамплитудные симметричные зубцы Т в грудных отведениях, косовосходящая депрессия сегмента ST > 1 мм в точке J в грудных отведениях, а также подъем сегмента ST (> 1 мм) в отведении avR или симметричные глубокие (> 2 мм) отрицательные зубцы Т в грудных отведениях ассоциированы со значимой окклюзией левой передней нисходящей артерии [151-153]. Элевация сегмента ST > 1 мм в отведе-

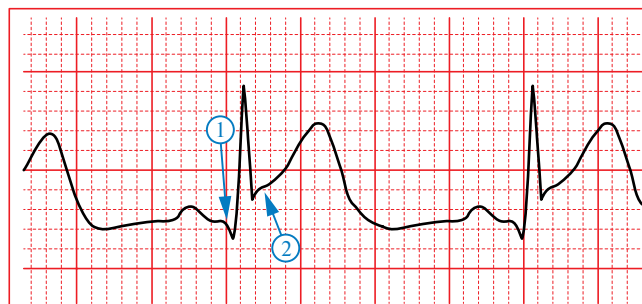


Рис. 8. Пример электрокардиограммы, демонстрирующей подъем сегмента ST.

Примечание: начало зубца Q, показанное стрелкой 1, представляет собой референсную точку, позволяющую оценить смещение сегмента ST, или точки J, отмеченной стрелкой 2. Разница между двумя стрелками определяет степень смещения.

Таблица 2

**ЭКГ-изменения, свидетельствующие
о наличии острой ишемии миокарда (в отсутствие
гипертрофии ЛЖ и блокады ножек пучка Гиса)**

Подъем сегмента ST
Новый подъем сегмента ST в точке J в двух последовательных отведениях, пороговый уровень ≥ 1 мм для всех отведений, кроме отведений V_2 - V_3 , для которых пороговое значение составляет ≥ 2 мм для мужчин ≥ 40 лет, $\geq 2,5$ мм для мужчин < 40 лет или $\geq 1,5$ мм для женщин вне зависимости от возраста ^a .
Депрессия сегмента ST и изменения зубца Т
Новая горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 0,5$ мм в двух последовательных отведениях и/или инверсия зубца Т > 1 мм в двух последовательных отведениях с выраженным зубцом R или отношением R/S > 1 .

Примечание: ^a — если степень элевации точки J в отведениях V_2 и V_3 оценивается в сравнении с предыдущими ЭКГ, ишемические изменения отражает новая элевация точки J ≥ 1 мм (по сравнению с предыдущими ЭКГ). При наличии блокады ножек пучка Гиса см. следующий раздел.

нии avR может отражать ИМпST передней или нижней локализации и ассоциируется с увеличением 30-дневной смертности у пациентов с ИМ [154]. Тромбоэмболия легочной артерии, патология головного мозга, нарушение электролитного состава крови, гипотермия, а также пери-миокардиты также могут приводить к изменениям сегмента ST, и их следует исключать при проведении дифференциальной диагностики.

Заподозрить инфаркт предсердия с помощью ЭКГ можно при наличии инфаркта желудочка (особенно при поражении правого желудочка), если имеются незначительная преходящая элевация и реципрокная депрессия сегмента PR наряду с изменением конфигурации зубца Р.

**28. Дополнительные
электрокардиографические отведения**

Регистрацию дополнительных ЭКГ отведений, наряду с записью ЭКГ в динамике применяют

у пациентов, госпитализированных с болевым синдромом в груди, характерным для ишемии, и отсутствием достоверных изменений на исходной ЭКГ [155, 156]. ЭКГ-признаки ишемии миокарда в зоне кровоснабжения левой огибающей артерии нередко остаются незамеченными. Изолированная депрессия сегмента ST $\geq 0,5$ мм в отведениях V_1 - V_3 может указывать на окклюзию левой огибающей артерии, которая лучше всего видна в задних грудных отведениях в пятом межреберье (V_7 — по левой задней аксиллярной линии, V_8 — по левой срединной лопаточной линии и V_9 — по левой паравертбральной линии). Регистрация этих отведений рекомендована пациентам с подозрением на острую окклюзию огибающей артерии (например, отсутствие изменений на исходной ЭКГ или наличие депрессии сегмента ST в отведениях V_1 - V_3) [156]. Пороговое значение элевации сегмента ST в отведениях V_7 - V_9 составляет 0,5 мм; специфичность данного признака выше при пороговом значении ≥ 1 мм, эти критерии следует использовать у мужчин < 40 лет. Выявление депрессии сегмента ST в отведениях V_1 - V_3 может свидетельствовать об ишемии миокарда в нижнебазальных отделах (ранее использовался термин “задний ИМ”), особенно при наличии положительных зубцов Т (эквивалент подъема сегмента ST); однако данный признак неспецифичен.

У пациентов с нижним ИМ и подозрением на инфаркт правого желудочка в отведениях avR и V_1 может выявляться подъем сегмента ST ≥ 1 мм. В этих случаях рекомендуется как можно быстрее зарегистрировать дополнительные отведения справа от грудины — V_3R и V_4R , поскольку элевация сегмента ST $\geq 0,5$ мм (≥ 1 мм у мужчин < 30 лет) дает дополнительные критерии диагностики ИМ [157]. Изменения в дополнительных отведениях, зарегистрированных справа от грудины, могут быть транзиторными, и отсутствие изменений в отведениях V_3R и V_4R не исключает диагноз ИМ правого желудочка. В такой клинической ситуации может помочь использование визуализирующих методов диагностики.

29. Электрокардиографическая диагностика повреждения миокарда

Невозможно отличить острое или хроническое повреждение миокарда от острой ишемии миокарда на основании одной ЭКГ. Быстрая динамика ЭКГ-изменений, которая по времени соответствует клиническим проявлениям, может помочь диагностировать острую ишемию миокарда, приводящую к ИМ, у пациента с характерными симптомами и повышенным уровнем кардиоспецифичных биомаркеров. Однако ЭКГ-изменения часто регистрируются и у пациентов с повреждением миокарда, например, у больных миокардитом или СТЦ [158-160].

30. Перенесенный или безболевого/недиагностированный инфаркт миокарда

Критерии ИМ и повышенного относительного риска смерти, основанные на выявлении зубца Q, приведены в таблице 3. Эти критерии входят в алгоритмы анализа ЭКГ, такие как миннесотский код и MONICA (MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular diseases) ВОЗ [11, 161, 162].

Специфичность ЭКГ-диагностики ИМ возрастает, когда зубец Q выявляется в нескольких отведениях или в группах отведений, или превышает 0,04 с. Если зубцы Q сочетаются с изменениями сегмента ST или зубцов Т в тех же отведениях, вероятность диагноза ИМ увеличивается; например, небольшие зубцы Q $\geq 0,02$ с и $< 0,03$ с глубиной ≥ 1 мм дают возможность предположить наличие ИМ в анамнезе, если они сочетаются с отрицательными зубцами Т в тех же отведениях. Результаты визуализирующих методов диагностики также могут предоставить важную информацию для подтверждения перенесенного ИМ. В отсутствие неишемических причин выявление участков истонченного миокарда, рубцов или нарушений локальной сократимости с помощью ЭхоКГ, сцинтиграфии миокарда с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или МРТ свидетельствует о перенесенном ИМ, особенно в случае сомнительных ЭКГ-данных.

При отсутствии клинических симптомов и выявлении нового зубца Q, отвечающего критериям ИМ, в ходе рутинной регистрации ЭКГ или обнаружении при визуализации признаков ИМ, которые не могут быть связаны ни с проведением процедуры коронарной реваскуляризации, ни с госпитализацией по поводу ОКС, следует использовать термин “безболевого или недиагностированный ИМ”. В исследованиях, в которых анализировалась запись серий ЭКГ, безболевого или недиагностированный ИМ выявлялся в 9-37% всех случаев нефатальных ИМ и ассоциировался со значительным увеличением риска смертности [163, 164]. Некорректная установка электродов, аномалии комплекса QRS и технические ошибки (например, неправильное наложение элект-

Таблица 3

ЭКГ-изменения, ассоциированные с ИМ (в отсутствие гипертрофии ЛЖ и блокады левой ножки пучка Гиса)

Зубец Q в отведениях V_2 - V_3 $> 0,02$ с или комплекс QS в отведениях V_2 - V_3 .

Зубец Q $\geq 0,03$ с и глубиной ≥ 1 мм или комплекс QS в отведениях I, II, avL , avF или V_4 - V_6 в любых двух отведениях или в группах смежных отведений (I, avL ; V_4 - V_6 ; II, III, avF)^a.

Зубец R $> 0,04$ с в отведениях V_1 - V_2 и R/S > 1 с конкордантными положительными зубцами Т в отсутствие нарушений проводимости.

Примечание: ^a — те же критерии используются для дополнительных отведений V_7 - V_9 .

Сокращение: с — секунды.

тродов) могут привести к появлению новых зубцов Q или комплексов QS при сравнении с предыдущими ЭКГ. В связи с этим диагноз ИМ, поставленный на основании выявления бессимптомных зубцов Q, необходимо подтвердить с помощью повторных ЭКГ с корректной установкой электродов, целенаправленного сбора анамнеза для выявления возможных ишемических симптомов, а также визуализирующих методов обследования. Визуализирующие методы могут подтвердить диагноз при наличии нарушений сократимости миокарда, утолщения или истончения стенок в подозреваемой зоне, однако отсутствие этих изменений не исключает ИМ [165].

Критерии перенесенного или безболевого/недиагностированного ИМ
Любой из следующих признаков является критерием перенесенного или безболевого/недиагностированного ИМ:

- Патологический зубец Q, соответствующий описанию, приведенному в таблице 3, вне зависимости от наличия симптомов, в отсутствие не-ишемических причин;
- Выявление признаков нежизнеспособности миокарда, характерных для ишемической этиологии, с помощью визуализирующих методов исследования;
- Морфологические признаки перенесенного ИМ.

31. Состояния, затрудняющие электрокардиографическую диагностику инфаркта миокарда

Комплекс QS в отведении V_1 может являться вариантом нормы. Зубец Q $<0,03$ с и $<0,25$ амплитуды зубца R в отведении III является нормой при расположении фронтальной оси QRS между -30° и 0° . Зубец Q также может в норме регистрироваться в отведении avL , если ось QRS находится в пределах $60-90^\circ$. Септальные зубцы Q представляют собой маленькие не патологические зубцы Q $<0,03$ с и $<0,25$ амплитуды зубца R в отведениях I, avL , avF и V_4-V_6 . К появлению зубцов Q или комплексов QS в отсутствие ИМ могут приводить синдром предвозбуждения желудочков, СТЦ, амилоидоз сердца, блокада левой ножки пучка Гиса, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, гипертрофия ЛЖ, гипертрофия правого желудочка, миокардит, острое легочное сердце и гиперкалиемия. Клиницисты должны знать, какие состояния могут затруднить ЭКГ-диагностику ишемии миокарда, поскольку изменения ST-T часто наблюдаются при различных патологических состояниях, в том числе при синдроме предвозбуждения желудочков, перикардите и кардиомиопатиях.

32. Нарушения проводимости и искусственные водители ритма

Диагностика ИМ еще больше затруднена на фоне нарушений проводимости, что обусловлено как изменениями ST-T на фоне нарушений проведения импульса, так и тем фактом, что наличие нарушений проводимости может зависеть от частоты сердечного ритма [166, 167]. В этих случаях может помочь сравне-

ние с предыдущими ЭКГ, чтобы выяснить, являются ли изменения сегмента ST или зубца T вновь появившимися, если только это не влияет на время начала терапии. Сочетание клинических признаков ишемии с появлением новой блокады левой или правой ножки пучка Гиса, не зависящей от частоты сердечных сокращений, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. У пациента с блокадой левой ножки пучка Гиса элевация сегмента ST ≥ 1 мм, конкордантное с комплексом QRS в любом отведении, может свидетельствовать об острой ишемии миокарда. Аналогичные признаки могут помочь в ЭКГ-диагностике острой ишемии миокарда у больных с кардиостимулятором при расположении электрода в правом желудочке [167]. Регистрация ЭКГ на фоне временного отключения водителя ритма также может быть полезна у пациентов, не являющихся зависимыми от электрокардиостимулятора, однако необходимо тщательно анализировать изменения реполяризации, поскольку возможно сохранение изменений, индуцированных водителем ритма (электрическая память). ЭКГ-диагностика острой ишемии миокарда у пациентов с бивентрикулярным кардиостимулятором более сложна. У больных с блокадой правой ножки пучка Гиса появление новой (или предположительно новой) элевации сегмента ST ≥ 1 мм или иных изменений сегмента ST или зубца T (за исключением отведений V_1-V_4) (табл. 2) также может быть признаком острой ишемии миокарда. Новая, или предположительно новая, блокада правой ножки пучка Гиса без соответствующих изменений сегмента ST и зубца T ассоциируется с кровотоком 0-2 степени по шкале TIMI, у 66% пациентов (по сравнению с $>90\%$ больных, у которых регистрируются изменения сегмента ST и зубца T) [168].

33. Фибрилляция предсердий

У пациентов с фибрилляцией предсердий и быстрым ответом желудочков, а также у больных с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией возможно появление депрессии сегмента ST или инверсии зубца T в отсутствие ИБС [169, 170]. Причины этого феномена неясны. Его можно объяснить электрической памятью, феноменом электрического ремоделирования, характеризующимся диффузным появлением глубоких отрицательных зубцов T вслед за периодом патологической активации желудочков, который также может быть вызван транзиторными частотно-зависимыми нарушениями проводимости, или искусственным водителем ритма. У ряда больных тахикардия может сопровождаться недостаточным увеличением коронарного кровотока, не соответствующим потребностям миокарда в кислороде, что ведет к гипоксии клеток и появлению нарушений реполяризации [171, 172]. В связи с этим при выявлении у пациента с впервые возникшей фибрилляцией

предсердий повышения концентрации сТн и новой депрессии сегмента ST не следует автоматически диагностировать ИМ 2-го типа до получения дополнительной информации. В такой клинической ситуации установлению диагноза будут способствовать симптомы ишемии, время появления клинических признаков по отношению к возникновению фибрилляции предсердий, динамика уровня сТн, а также данные визуализации и/или ангиографии. Однако в отсутствие признаков ишемии причиной повышения концентрации кардиоспецифических биомаркеров следует считать повреждение миокарда.

34. Методы визуализации

Методы неинвазивной визуализации могут применяться для обследования пациентов с диагностированным или возможным ИМ с различными целями, однако в данном разделе мы будем обсуждать их значение только для выявления и характеристики повреждения и инфаркта миокарда. Принцип методов основан на том, что локальная гипоперфузия и ишемия миокарда приводят к запуску каскада событий, включающих дисфункцию миокарда, гибель клеток и развитие заместительного фиброза. Важными параметрами, оцениваемыми при визуализации, являются, соответственно, перфузия миокарда, жизнеспособность кардиомиоцитов, толщина стенок, утолщение и движение стенок, а также влияние уменьшения числа кардиомиоцитов на кинетику парамагнитных или радиоконтрастных препаратов, указывающую на развитие фиброза или рубцов в миокарде.

При остром или перенесенном ИМ в качестве методов визуализации часто используются ЭхоКГ, сцинтиграфия с ОФЭКТ или ПЭТ, МРТ и иногда компьютерная томография (КТ) [173]. Каждый из этих методов в большей или меньшей степени позволяет оценить жизнеспособность миокарда, перфузию и функцию. Только радионуклидные методы дают возможность непосредственно оценить жизнеспособность кардиомиоцитов вследствие особенностей используемых контрастных веществ. Другие методы дают косвенную информацию о жизнеспособности миокарда, например, ЭхоКГ позволяет оценить состояние сократимости в ответ на введение добутамина, а МРТ и КТ демонстрируют увеличение внеклеточных промежутков в результате потери кардиомиоцитов.

34.1. Эхокардиография

Преимуществом ЭхоКГ является возможность одновременной оценки структуры и функции сердца, в частности, толщины миокарда, утолщения/истончения стенок и сократимости. Нарушение локальной сократимости, обусловленное ишемией, можно выявить с помощью ЭхоКГ почти немедленно после раз-

вития эпизода ишемии, если вовлечено >20% толщины стенки [174–176]. Такие изменения, появившиеся впервые и не связанные с иными причинами, подтверждают диагноз ИМ на фоне закономерной динамики уровня сТн. ЭхоКГ также позволяет выявить другие заболевания сердца, которые могут явиться причиной болей в грудной клетке, например, среди прочих, острый перикардит, тяжелый аортальный стеноз и гипертрофическую кардиомиопатию. Данный метод также информативен для выявления механических осложнений у пациентов с ИМ и нарушениями гемодинамики (шок), а также других потенциально опасных состояний, например, острой диссекции аорты или массивной тромбоэмболии легочной артерии, когда клинические проявления требуют дифференциальной диагностики с ИМ.

Использование метода внутривенного контрастирования способствует улучшению визуализации границ эндокарда и позволяет оценить перфузию миокарда и наличие обструкции мелких сосудов. Тканевое доплеровское исследование и стрейн-ЭхоКГ позволяют количественно оценить глобальную и локальную функцию [177, 178]. Разработаны контрастные вещества для ЭхоКГ, тропные к специфическим молекулярным процессам, однако данные методы пока не применяются при обследовании больных ИМ [179].

34.2. Радионуклидные методы

Ряд радионуклидов позволяет непосредственно оценить жизнеспособные кардиомиоциты, среди них ^{201}Tl хлорид, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ сестамиби и тетrafosмин для ОФЭКТ, а также ^{18}F 2-фтордезоксиглюкоза и ^{82}Rb для ПЭТ [173]. Преимуществом радионуклидных методов является возможность прямой оценки жизнеспособности, хотя относительно низкая разрешающая способность изображений не позволяет обнаружить очень маленькие зоны ИМ. Согласно данным исследований, эти методы позволяют выявить утрату 4% миоцитов в миокарде, что соответствует 5–10 г массы сердечной мышцы [180]. ЭКГ-синхронизированная визуализация обеспечивает надежную оценку сократимости миокарда, утолщений и глобальной функции. Развитие радионуклидных методов, которые могут быть использованы для обследования пациентов с ИМ, включают оценку симпатической иннервации с помощью ^{123}I -меченого мета-йодбензилгуанидина [181], оценку активации матриксных металлопротеиназ при ремоделировании желудочков [182, 183], а также изучение метаболизма миокарда [184].

34.3. Магнитно-резонансная томография сердца

Высокая контрастность и разрешающая способность МРТ сердца обеспечивает точную оценку структуры и функции миокарда. Хотя этот метод реже

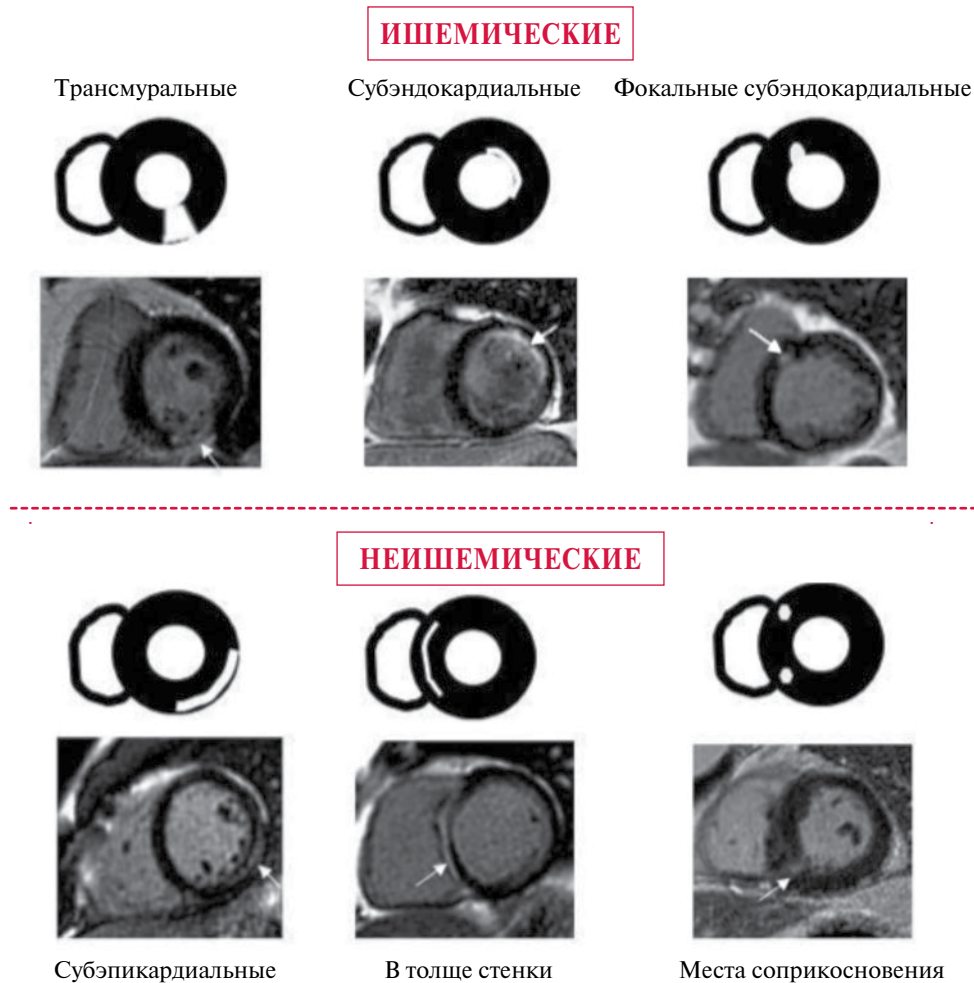


Рис. 9. Изображения, полученные при выполнении МРТ сердца с контрастированием.

Примечание: контрастные вещества на основе гадолиния медленно вымываются из участков миокарда с увеличенным внеклеточным пространством, обусловленным наличием фиброза, что позволяет обнаружить рубцы (белые стрелки). Различные варианты рубцов разделены на ишемические и неишемические. Как правило, ишемические рубцовые/фиброзные изменения (верхняя панель) распространяются в направлении от субэндокарда к эпикарду (субэндокардиальные, нетрансмуральные рубцовые изменения по сравнению с трансмуральными рубцами). Напротив, неишемические фиброзные/рубцовые изменения могут встречаться в эпикарде, в толще стенки или в зонах соприкосновения с правым желудочком (нижняя панель).

используется в острых ситуациях, его информативность аналогична ЭхоКГ. Парамагнитные контрастные вещества могут быть использованы для оценки перфузии миокарда и выявления увеличения внеклеточного пространства, обусловленного фиброзом на фоне перенесенного ИМ (выявляется с помощью МРТ сердца с поздним накоплением гадолиния). Эти методы были использованы в условиях острого ИМ [185, 186] и замедление накопления контраста позволяет выявить даже небольшие зоны субэндокардиального ИМ, даже когда такие зоны не превышают 1 г [187]. МРТ сердца также способно обнаружить наличие и размер зон отека/воспаления миокарда, что позволяет дифференцировать острое и хроническое повреждение миокарда. Характер позднего накопления гадолиния при ишемическом и неишемическом повреждении миокарда представлен на рисунке 9.

Контрастные вещества на основе гадолиния медленно вымываются из участков миокарда с увеличен-

ным внеклеточным пространством, обусловленным наличием фиброза, что позволяет обнаружить рубцы (белые стрелки). Различные варианты рубцов разделены на ишемические и неишемические. Как правило, ишемические рубцовые/фиброзные изменения (верхняя панель) распространяются в направлении от субэндокарда к эпикарду (субэндокардиальные, нетрансмуральные рубцовые изменения в сравнении с трансмуральными рубцами). Напротив, неишемические фиброзные/рубцовые изменения могут встречаться в эпикарде, в толще стенки или в зонах соприкосновения с правым желудочком (нижняя панель).

34.4. Компьютерная томография коронарных артерий

Зона инфаркта вначале визуализируется как участок ЛЖ с пониженным накоплением препарата, однако в дальнейшем при МРТ с поздним накоплением гадолиния определяется усиление в соответ-

ствующей зоне [188]. Эти данные являются клинически значимыми, поскольку КТ с контрастным усилением может быть выполнена также при тромбоэмболии легочной артерии или диссекции аорты, клинические проявления которых напоминают ИМ, однако данный метод не используется в повседневной практике. Оценка перфузии миокарда с помощью КТ технически возможна, но не имеет широкого применения [189]. КТ-ангиография коронарных артерий может использоваться для диагностики ИБС у пациентов с ОКС в отделениях интенсивной терапии, особенно в группе больных низкого/умеренного риска с нормальной концентрацией кардиоспецифичных биомаркеров при поступлении [189-193]. Результаты единственного рандомизированного исследования, проведенного у таких больных, в котором выполнялось и определение сТн высокочувствительным методом, и КТ-ангиография коронарных артерий, свидетельствуют о том, что применение визуализации не привело к изменению длительности госпитализации пациентов, но способствовало уменьшению количества исследований и стоимости [189]. Диагноз ИМ не может быть установлен только на основании результатов КТ-ангиографии коронарных артерий.

35. Применение визуализирующих методов исследования в остром периоде инфаркта миокарда

Визуализирующие методы исследования могут использоваться для диагностики острого периода ИМ вследствие их способности выявлять локальные дефекты сократимости и зоны нежизнеспособного миокарда на фоне повышения концентрации кардиоспецифичных биомаркеров. Обнаружение новых участков нежизнеспособного миокарда при отсутствии неишемических причин подтверждает диагноз ИМ. Выявление нормальной функции практически исключает значимый ИМ, однако возможно наличие небольшого ИМ [194]. Таким образом, визуализирующие методы исследования могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики при подозрении на ИМ на раннем этапе госпитализации. Однако своевременное определение нормального уровня биомаркеров также позволяет исключить диагноз ИМ, и этот метод имеет преимущество перед визуализирующими методиками.

Нарушение локальной сократимости и утолщение миокарда могут быть обусловлены острым периодом ИМ, однако их появление может быть связано и с другими причинами, например, перенесенным инфарктом, острой ишемией, феноменом стanniрования или гибернации. Неишемические причины, такие как кардиомиопатия, воспалительные или инфильтративные заболевания также могут приводить к утрате локальной жизнеспособности или функции миокарда. В связи с этим положительная предска-

зательная значимость визуализации в диагностике ИМ невысока, за исключением ситуаций, когда все перечисленные состояния могут быть исключены, или когда вновь появившиеся изменения ассоциированы с другими признаками острого периода ИМ.

В остром периоде ИМ также можно использовать МРТ сердца для оценки наличия и объема отека миокарда, “спасенного” миокарда, обструкции мелких сосудов, кровоизлияний и размеров инфаркта, все эти маркеры повреждения миокарда обладают прогностическим значением [190]. У пациентов с подозрением на острый период ИМ в отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий МРТ сердца может способствовать выявлению других заболеваний, например, миокардита, СТЦ, эмболического инфаркта или ИМ со спонтанной реканализацией [189].

36. Применение визуализирующих методов исследования у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда

При обследовании пациентов с подозрением на перенесенный ИМ обнаружение зон нарушений сократимости, утолщения, истончения или рубцов в отсутствие неишемических причин подтверждает диагноз ИМ в анамнезе. Разрешающая способность и чувствительность МРТ сердца для выявления рубцов делают этот метод особенно информативным. Главным образом это касается его способности дифференцировать субэндокардиальные рубцы от рубцов иной локализации, что помогает отличить ИБС от других заболеваний миокарда. Визуализирующие методы исследования также важны для стратификации риска у пациентов после перенесенного ИМ.

37. Нормативные перспективы изучения инфаркта миокарда в клинических исследованиях

В исследованиях лекарственных препаратов или устройств ИМ может быть как критерием включения пациентов в исследование, так и представлять собой конечную точку оценки эффективности, обычно в качестве компонента первичной конечной точки, а также являться конечной точкой изучения безопасности лекарственных препаратов [195, 196]. Универсальное определение ИМ представляет собой несомненный благоприятный момент для клинических исследований, поскольку оно позволяет стандартизовать подход к интерпретации и сравнению данных различных исследований, а также объединять результаты для оценки безопасности. С целью гармонизации определения ИМ необходимо внедрить стандарты информирования о развитии ИМ в комитетах по клиническим событиям. Это позволит наиболее эффективно сравнивать частоту развития ИМ в различных исследованиях лекарственных препаратов и устройств.

Нельзя считать, что результаты одних тестов для определения концентрации сТн будут эквивалентны результатам других. Эти несоответствия усиливаются при использовании различных значений. Это может повлиять на результаты, особенно в исследованиях, сравнивающих различные стратегии лечения, например, ЧКВ и АКШ. Использование одного метода или одной центральной лаборатории в рамках клинического исследования может способствовать уменьшению такой вариабельности, что будет особенно важно при изучении лекарственного препарата или вмешательства, при которых концентрация кардиоспецифичного биомаркера является основной конечной точкой оценки безопасности. Однако применение единой методики обычно невозможно в исследованиях с периодом наблюдения за пациентами после выписки, поскольку рецидив ишемических событий может потребовать госпитализации в стационары, использующие различные лабораторные методы оценки уровня сТн. В клинических исследованиях должен быть установлен единый 99-й перцентиль ВРП для каждого конкретного метода. Одним из возможных подходов в крупных многоцентровых исследованиях является использование 99-го перцентиля ВРП, рекомендованного производителем для конкретного метода, с целью устранения вариабельности показателей между исследовательскими центрами в отношении порогового значения для диагностики ИМ.

Значения, полученные при использовании высокочувствительных и традиционных методов определения кардиоспецифичных биомаркеров, могут иметь различную прогностическую значимость. Всегда, когда возможно, необходимо предоставлять информацию о типе используемой методики. Необходимо указывать значения 99-го перцентиля ВРП, как в случаях повреждения миокарда на фоне вмешательства, так и при диагностике ИМ типов 4а и 5. Также необходимо предоставить информацию о кумулятивном распределении частот пиковых значений концентрации сТн для оценки ИМ в качестве конечной точки в группах, получающих лечение. Это облегчит сравнение результатов исследований и создание метаанализов.

38. Безболевой/недиагностированный инфаркт миокарда в эпидемиологических исследованиях и программах оценки качества

В эпидемиологических программах и клинических исследованиях, оценивающих сердечно-сосудистые конечные точки, обычно требуется ежегодная регистрация ЭКГ для выявления недиагностированного или безболевого ИМ с зубцом Q. Эти события ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [197]. Не существует согласованного мнения в отношении того, как часто следует осуществлять

ЭКГ-наблюдение с целью выявления безболевого ИМ с зубцом Q, и есть ли необходимость внедрения в рутинную практику наблюдательных программ для диагностики безболевых ИМ. Наблюдение за пациентами, у которых имел место симптомный ИМ с зубцом Q, показало, что у значительного числа больных происходит регресс зубца Q [198]. Ежегодная регистрация ЭКГ для выявления безболевого ИМ является, по-видимому, оправданной в клинических исследованиях, в которых ожидается увеличение частоты событий атеросклеротической этиологии. При оценке данных следует учитывать результаты исходной ЭКГ, ЭКГ на фоне промежуточных событий и ежегодных ЭКГ, рекомендованных протоколом исследования, а также данные визуализирующих методов исследования, если они имеются.

39. Значение определения инфаркта миокарда для пациентов и общества

Пересмотр определения ИМ имеет значение для отдельных людей, профессионалов в области здравоохранения и для общества в целом. Предварительный и окончательный диагноз формируют основу для дальнейших диагностических исследований, рекомендаций по модификации образа жизни и лечению, а также для прогноза пациента. Совокупность пациентов с конкретным диагнозом создают базу для планирования системы здравоохранения, организации политики и распределения ресурсов.

Одной из целей качественной клинической практики является установление точных и конкретных диагнозов на основании достижений современной науки. Подход к определению повреждения и ИМ, приведенный в данном документе, отвечает этой цели. В целом концептуальное значение термина “инфаркт миокарда” не изменилось, хотя появились новые чувствительные методы, позволяющие диагностировать это заболевание. Таким образом, диагноз острого ИМ является клиническим диагнозом, основанным на симптомах, имеющихся у пациента, изменениях ЭКГ и высокочувствительных биохимических маркеров, а также данных визуализирующих методов исследования.

Следует учитывать, что внедрение универсального определения ИМ может быть ассоциировано с последствиями для пациентов и их семей в отношении психологического состояния, страхования жизни и здоровья, профессиональной карьеры, а также возможности получения лицензии на управление автомобилем или самолетом. Критерии диагностики также связаны с социальными изменениями, относящимися к кодированию диагнозов, финансированию стационаров, общественной статистике, оформлению больничных листов и установлению инвалидности. Для преодоления этих проблем врачи должны быть полноценно информированы о диагностиче-

ских критериях. Следовательно, потребуется создание обучающих материалов и соответствующей адаптации рекомендаций по лечению.

40. Глобальные перспективы определения инфаркта миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой глобальную проблему здравоохранения и их распространенность растет в развивающемся мире. Крайне важно понимание значения и роли ИБС в общей популяции. Изменения клинических определений, критериев и биомаркеров усложняют наше понимание и способность улучшать здоровье населения. С точки зрения клиницистов, новое определение ИМ окажет существенное и немедленное влияние на стратегию ведения пациентов. Эпидемиологические данные обычно являются ретроспективными, поэтому корректная диагностика крайне важна для анализа трендовых тенденций и проведения сравнений. Стандарты, приведенные в данном документе, могут быть использованы в эпидемиологических исследованиях, а также применены для международной классификации болезней [199]. Однако для того чтобы иметь возможность анализировать тенденции с течением времени, важно иметь соответствующие определения и количественно оценивать корректировки при изменении биомаркеров или других диагностических методов [200]. Следует принимать во внимание, что внедрение методов определения сТн привело к существенному увеличению числа диагностируемых ИМ, что повлияло на эпидемиологические данные [11, 201].

В странах с ограниченными экономическими ресурсами определение кардиоспецифичных биомаркеров и использование визуализирующих методов диагностики могут оказаться доступными лишь в некоторых центрах, и даже регистрация ЭКГ может быть применена не в полном объеме. ВОЗ рекомендует использовать Универсальное определение ИМ ESC/ACC/ANA/WHF в странах без экономических ограничений, а в других регионах рекомендовано использовать более гибкие стандарты. Таким образом, если имеются только клинические данные и результаты ЭКГ, а определение кардиоспецифичных биомаркеров невозможно и выполнено не в полном объеме, диагноз ИМ может быть подтвержден появлением патологического зубца Q [11].

41. Использование универсального определения инфаркта миокарда в системе здравоохранения

Установление диагноза ИМ с использованием критериев, приведенных в данном документе, требует интеграции клинических данных, изменений ЭКГ, лабораторных данных, результатов визуализирующих тестов и иногда — морфологических дан-

ных, рассмотренных в контексте времени, в течение которого развивается предполагаемое событие. Современная система здравоохранения все шире использует электронные медицинские данные, куда медицинская информация вносится, контролируется и где она доступна для просмотра позднее. Такие изменения обеспечивают преимущества современных электронных баз данных, которые могут быть использованы для различных целей, включая научные исследования и улучшение качества медицинской помощи. Однако они несут с собой и ряд сложностей, связанных с перемещением через различные местоположения и форматы, в которых расположены ключевые элементы данных, касающихся диагностики ИМ. Кроме того, использование электронных медицинских записей в качестве инструмента для эпидемиологических и научных исследований будущего требует верификации точности установления диагноза ИМ, а не использования закодированных диагнозов, которые применяются для административных целей. Усилия по формированию компьютерных фенотипов ИМ (типы 1-5) потребуют участия специалистов в области информационных технологий и экспертов, способных обеспечить внедрение Универсального определения ИМ в рутинную практику и документацию.

Учитывая изменение методик определения биомаркеров, используемых для подтверждения диагноза ИМ, важно использовать последовательный подход к созданию компьютеризированного фенотипа ИМ, чтобы обеспечить возможность сравнения данных различных учреждений и выявления эпидемиологических тенденций. В идеале информация должна включать данные о методах, использованных для установления диагноза ИМ, 99-1 перцентиль ВРП и полную последовательность показателей, полученных для выявления повышения и снижения уровня биомаркеров [196].

42. Приложение

Одобрено Комитетом по Практическим рекомендациям (КПР) ЕОК при участии редакторов ЕОК 2016-2018.

Национальные кардиологические сообщества ЕОК, которые были активно вовлечены в подготовку Четвертого универсального определения инфаркта миокарда:

Алжир: Algerian Society of Cardiology, Mohamed Chettibi; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Беларусь:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Marc J. Claeys; **Босния и Герцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajić;

Республика Чехия: Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Kasper Karmak Iversen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Ehab El Hefny; **Эстония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финляндия:** Finnish Cardiac Society, Pekka Porela; **Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Slobodan Antov; **Франция:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Германия:** German Cardiac Society, Stefan Blankenberg; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Periklis Davlourous; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Израиль:** Israel Heart Society, Ronny Alcalai; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Furio Colivicchi; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Gulmira Baitova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Ilja Zakke; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Нидерланды:** Netherlands Society of Cardiology, Peter Damman; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Польша:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Румыния:** Romanian Society of Cardiology,

Gabriel Tatu-Chitoiu; **Россия:** Russian Society of Cardiology, Alexey Yakovlev; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сербия:** Cardiology Society of Serbia, Milan Nedeljkovic; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Peter Radsel; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Alessandro Sionis; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Tomas Jemberg; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Christian Müller; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Adnan Abaci; **Украина:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexandr Parkhomenko; **Великобритания:** British Cardiovascular Society, Simon Corbett.

Одобрено ACC Clinical Policy Approval Committee.

Одобрено АНА Science Advisory and Coordinating Committee.

Одобрено WHF Board.

43. Благодарность

Мы благодарим Karen A. Hicks за ценный совет.

44. Литература

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>



РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС РКО

Новые технологии —
в практику здравоохранения



Российское
кардиологическое
общество

WWW.SCARDIO.RU

17–18 МАЯ 2019 ГОДА | КАЗАНЬ



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

