

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

B HOMEPE:

Идиопатический рецидивирующий перикардит – смена парадигмы?

Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии

Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования

Клиническое применение классифи<u>кации MOGE(S)</u>

Стволовые клетки сердца: факт или фантазия?

Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы

ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы

Линейные и объемные показатели левого предсердия у больных изолированным аортальным стенозом

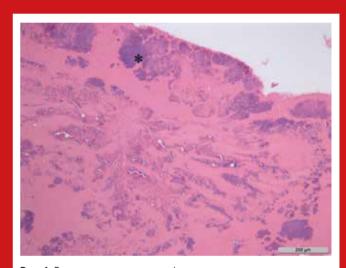


Рис. 4. Гистологическая картина инфекционного эндокардита, характеризующая 3 стадию активности заболевания.

Примечание: * — колонии микробов в полипозных вегетациях. См. на стр. 14.

В ФОКУСЕ:

Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания



ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.





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, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования: SCIENCE INDEX (2016) 4,190 импакт-фактор (2016) 0,735

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:

https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/ submissions#authorGuidelines

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

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 (11) 2019

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕЛАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Кашталап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

ООО "Силицея-Полиграф"

Издательство:

e-mail: cardiojournal@yandex.ru e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я.Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

 Π vnляков Π . B. (Camapa)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р.А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И.В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е.А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комаджа (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Фаусто Дж. Пунто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панос Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор Родионова Ю. В.

Выпускающий редактор Рыжова Е. В.

Научный редактор Морозова Е. Ю.

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

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

Отдел распространения Гусева А. Е.

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов Абросимова Алина,

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



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, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index: SCIENCE INDEX (2016) 4,190 Impact-factor (2016) 0,735

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

Instructions for authors:

https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/ submissions#authorGuidelines

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (11) 2019

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyachto (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yuri N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Corresponding member of RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yuri A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St-Petersburg) Professor, Corresponding member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Eugeny N. Mikhaylov (St-Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St-Petersburg) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St-Petersburg)

Rafael G. Oganov (Moscow) Professor, Academician RAS

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O. (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Arutyunov G. P. (Moscow)

Editorial office:

Publisher:

115478, Moscow, a/ja 509

Silicea-Poligraf

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

e-mail: cardio.nauka@yandex

Tel. +7 (985) 768 43 18

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala) Roman A. Libis (Orenburg)

Oleg Yu. Atkov (Moscow) Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg) Valentin E. Oleynikov (Penza)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk) Philip N. Paleev (Moscow)

Anatoly V. Govorin (Chita) Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow) lgor V. Pershukov (Voronezh)

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk) Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Anna V. Kontsevaya (Moscow) Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg) Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia) Gilbert Massard (France)

Stefan Anker (Germany) Markku Nieminen (Finland)

Salim Berkinbayev (Kazahstan) Peter Nilsson (Sweden)

Richard Ceska (Czech Republic) Gianfranco Parati (Italy)

Francesco Cosentino (Italy) Mihail Popovici (Moldova)

Roberto Ferrari (Italy) Fausto J. Pinto (Portugal)

Jean Charles Fruchart (France)

Adam Torbicki (Poland)

Vladimir Gabinsky (USA)

Jarle Vaage (Norway)

Vladimir Kovalenko (Ukraine) Panos Vardas (Greece)

Michel Komajda (France) Margus Viigimaa (Estonia)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan) Jose-Luis Zamorano (Spain)

Steven Lentz (USA)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor Yulia V. Rodionova

Assistant Managing Editor Elena V. Ryzhova

Science Editor Elena Yu. Morosova

Senior translator Anton S. Kleschenogov

Design, desktop publishing Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova

Distribution department Anna Guseva

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department Alina Abrosimova

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

новости клинической медицины

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

Обращение к читателям

CLINICAL MEDICINE NEWS

- 8 Clinical medicine updates: a review of international news
- Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Иртюга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О., Солнцев В.Н., Кушнарева Е.А., Жидулева Е.В., Малев Э.Г., Антонова И.В., Гордеев М.Л., Демченко Е.А. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом

Гендлин Г. Е., Ковалева А. И., Емелина Е. И., Никитин И. Г. Линейные и объемные показатели левого предсердия у больных изолированным аортальным стенозом

Накацева Е. В., Рунов А. Л., Вонский М. С. Постперикардиотомный синдром: роль генетических факторов в патогенезе системной воспалительной реакции после операции на открытом сердце

Чесникова А.И., Пащенко Е.В., Терентьев В.П., Кудинов В.И.

Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом

Полякова А.А., Крутиков А.Н., Семернин Е.Н., Костарева А.А., Гудкова А.Я. Клиническое применение классификации MOGE(S) при проведении дифференциального диагноза между идиопатической гипертрофической кардиомиопатией

Караваев П. Г., Веклич А. С., Козиолова Н. А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования

Богданов Д. В., Шапошник И. И. Варианты клинического течения, исходы и прогноз гипертрофической необструктивной кардиомиопатии — результаты длительного наблюдения

ORIGINAL ARTICLES

- 10 Irtyuga O. B., Chistyakova V. I., Tenchurina A. O., Solntsev V. N., Kushnareva E. A., Zhiduleva E. V., Malev E. G., Antonova I. V., Gordeev M. L., Demchenko E. A. Detection rate and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis
- 16 Gendlin G. E., Kovaleva A. I., Emelina E. I., Nikitin I. G. Linear and volumetric parameters of left atrium in patients with isolated aortic stenosis
- 22 Nakatseva E. V., Runov A. L., Vonsky M. S.
 Postpericardiotomy syndrome: the role of genetic factors in the pathogenesis of a systemic inflammatory response after open-heart surgery
- 28 Chesnikova A. I., Pashchenko E. V., Terentyev V. P., Kudinov V. I.
 Clinical, pathogenetic, and diagnostic features of heart failure in patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis
- Polyakova A. A., Krutikov A. N., Semernin E. N., Kostareva A. A., Gudkova A. Ya.

 The clinical use of the MOGE(S) classification in the differential diagnosis between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies
- 42 Karavaev P. G., Veklich A. S., Koziolova N. A.
 Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy
- 48 Bogdanov D. V., Shaposhnik I. I.
 Clinical variants, outcomes and prognosis of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy: results of long-term follow-up

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

и ее фенокопиями

Благова О.В., Алиева И.Н., Сенчихин П.В., Назарова Л.Д., Чернявский С.В., Сорокин Г.Ю., Павленко Е.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Саркисова Н.Д.

Массивный экссудативный перикардит туберкулезной этиологии под маской гидроперикарда у больного с некомпактной кардиомиопатией: диагностика и лечение

OPINION ON A PROBLEM

Blagova O. V., Alieva I. N., Senchikhin P. V., Nazarova L. D., Chernyavsky S. V., Sorokin G. Yu., Pavlenko E. V., Sedov V. P., Gagarina N. V., Sarkisova N. D.

Massive tuberculous exudative pericarditis under the guise of hydropericardium in a patient with non-compaction cardiomyopathy: diagnosis and treatment

Серова М. В., Полтавская М. Г., Гармаш Ю. Ю., Иванова Д. А., Першина Е. С., Зюзя Ю. Р., Сазонова Ю. С., Лукин М. Ю., Самойленко И. В., Уянаева М. А., Сыркин А. Л., Мелконян Г. Г.

Полная атриовентрикулярная блокада как клиническая манифестация саркоидоза сердца: разбор клинического случая

63 Serova M. V., Poltavskaya M. G., Garmash Yu. Yu., Ivanova D. A., Pershina E. S., Zyuzya Yu. R., Sazonova Yu. S., Lukin M. Yu., Samoilenko I. V., Uyanaeva M. A., Syrkin A. L., Melkonyan G. G.

Complete atrioventricular block as a clinical manifestation of cardiac sarcoidosis

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевальде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Медведева Е. А., Федоренко А. А., Кулаков В. В., Карлина В. А., Ендубаева Г. В., Зайцев В. В., Соловьев А. Е.

Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы

HEALTHCARE MANAGEMENT

69 Shlyakhto E. V., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Yakovlev A. N., Soloveva A. E., Alieva A. S., Avdonina N. G., Medvedeva E. A., Fedorenko A. A., Kulakov V. V., Karlina V. A., Endubaeva G. V., Zaitsev V. V., Soloviev A. E.

Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В КАРДИОЛОГИИ

Парфенова Е. В. Стволовые клетки сердца: факт или фантазия?

INNOVATIVE METHODS IN CARDIOLOGY

Parfenova E. V.
Heart stem cells: fact or fantasy?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Терещенко С. Н., Глезер М. Г.
Абугов С. А., Аверков О. В., Антипов С. И., Галявич А. С., Гиляров М. Ю., Дупляков Д. В., Ефремушкина А. А., Затейщиков Д. А., Иваненко В. В., Космачева Е. Д., Крестьянинов О. В., Лопатин Ю. М., Панченко Е. П., Рябов В. В., Самохвалов Е. В., Староверов И. И., Устюгов С. А., Хрипун А. В., Шалаев С. В., Шахнович Р. М., Явелов И. С., Яковлев А. Н., Якушин С. С.
О месте блокатора Р2Ү, рецепторов тромбоцитов прасугрела при раннем инвазивном подходе к лечению больных с острым коронарным синдромом (по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ISAR-REACT 5)

EXPERT COUNCIL OPINION

72 Tereshchenko S. N., Glezer M. G.
Abugov S. A., Averkov O. V., Antipov S. I., Galyavich A. S.,
Gilyarov M. Yu., Duplyakov D. V., Efremushkina A. A.,
Zateyshchikov D. A., Ivanenko V. V., Kosmacheva E. D.,
Krestyaninov O. V., Lopatin Yu. M., Panchenko E. P.,
Ryabov V. V., Samokhvalov E. V., Staroverov I. I.,
Ustyugov S. A., Khripun A. V., Shalaev S. V.,
Shakhnovich R. M., Yavelov I. S., Yakovlev A. N.,
Yakushin S. S.
Place of Prasugrel, P2Y, receptor antagonist, in an early
invasive treatment of patients with acute coronary syndrome
(according to the results of multicenter randomized controlled

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешниязов Н.Б., Хасанова Э.Р.

Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Современная тактика лечения больных с ишемической болезнью сердца: принцип дополнительности в терапии и новые представления о ее роли и компонентах

Протасов К. В., Большедворская О. А. Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы

Баранова Е. И., Кобалава Ж. Д. Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях

LITERATURE REVIEWS

98 Kobalava Zh. D., Medovchshikov V. V., Yeshniyazov N. B., Khasanova E. R.

The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus

- 112 Gilyarevskiy S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M.
 Modern strategy of treating patients with coronary artery
 disease: complementarity principle in therapy and new ideas
 about its role and components
- 122 Protasov K. V., Bolshedvorskaya O. A.

 Myocardial injury after non-cardiac surgery: current state
 of the problem and unresolved issues
- 133 Baranova E. I., Kobalava Zh. D.
 Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations

Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции ₩

Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Гончаров А. С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии ⊕

Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я.

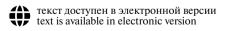
Кардиологический шоковый центр — следующая ступень в лечении кардиогенного шока **(*)**

- 142 Sorokina A. G., Orlova Ya. A.

 A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options

 The structure of t
- 148 Goryacheva O. G., Koziolova N. A., Terekhina N. A. HIV-associated cardiovascular pathology #
- 155 Myachikova V. Yu., Titov V.A., Maslyanskiy A. L.,
 Moiseeva O. M.
 Idiopathic recurrent pericarditis a paradigm shift?
- 164 Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Goncharov A. S.
 A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy
- 173 Boytsov S. A., Akchurin R. S., Pevzner D. V., Shakhnovich R. M., Ruda M. Ya.

 Cardiac shock care center the next stage in the treatment of cardiogenic shock



ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Приводятся данные исследования PARAGON-HF. Авторы Solomon, et al. (2019) изучали ингибирование неприлизина-ангиотензина при сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. Рандомизировано 4,8 тыс. пациентов с CH по NYHA 2-4 ФК, фракцией выброса 45% и выше, повышенными уровнями натрий-уретических пептидов, с наличием структурного заболевания сердца. Группы сакубитрил-валсартан и только валсартан. Случилось около 900 первичных событий у 526 пациентов в группе комбинации, 1 тыс. событий у 557 пациентов с группе валсартана (отношение 0,87, недостоверно). У пациентов в группе комбинации чаще встречалась гипотония и реже была гипокалиемия. Улучшение функционального класса по NYHA произошло у 15% в группе комбинации, у 12,6% в группе только валсартана. Также более выраженным было улучшение по шкале КССО в группе сакубитрила-валсартана. Но в целом, отмечают авторы, не было достоверного улучшения по частоте госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти — в выборке пациентов с фракцией выброса левого желудочка 45% и выше.

(По данным: NEJM, 2019)

Авторы из Нидерландов, Stoevelaar, et al. (2019), сообщают о проведении исследования в формате фокус-группы по деактивации имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у людей с терминальной стадией сердечной недостаточности. Выполнено в качественной методологии, включён в целом 41 пациент. Проведены интервью, которые затем транскрибированы и подвергнуты анализу постояннокомпаративным методом (происходящим из методологии обоснованной теории). Сделаны следующие выводы. Пациентам не хватало возможности лучше обсудить своё состояние, нужно было больше информации. Деактивация требует больше внимания со стороны профессионалов здравоохранения, решение должно быть привязано к стадии заболевания и готовности пациента обсуждать подобную тему. (По данным: Heart BMJ, 2019)

Греческие авторы провели обзор исследований, посвящённый эпигенетическим изменениям коагуляции крови. Patsouras, et al. (2019), сообщают, что не менее 30% связанного со свёртыванием крови негативного влияния свёртывания крови на сердечно-сосудистую патологию связано с наследственностью. Внешние факторы оказывают влияние на генетику. Эпигенетический контроль динамичен. Классические факторы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, кроме их уже известного действия, могут действовать через метилирование и посттрансляционную модификацию гистонов

в генах, контролирующих протромботические и провоспалительные факторы. Это относится и к хроническим заболеваниям, таким как рак, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек.

(По данным: *J Autoimmun, 2019*)

Проведено исследование генетической специфики назначения антитромбоцитарных препаратов — ингибиторов $P2Y_{12}$. Claasens, et al. (2019) провели рандомизированное открытое исследование, в котором пациенты, подвергаемые чрескожному вмешательству, получали блокатор Р2У, на основании ранее исследованного гена СҮР2С19 либо стандартную терапию тикагрелором/прасугрелом. Приём продолжался 12 месяцев. По данным 2488 пациентов — пополам в обеих группах, первичная комбинированная конечная точка произошла у 5,1% в группе генотипирования и у 5,9% в стандартной группе, с достоверностью по "не хуже" (non-inferiority) р<0,001. Кровотечений было достоверно меньше в группе генотипирования. Авторы заключают, что после первичного чрескожного вмешательства выбор антитромбоцитарной терапии на основе генотипирования СҮР2С19 не хуже, чем стандартная терапия.

(По данным: *NEJM*, 2019)

Китайские авторы, Guo, et al. (2019), изучали влияние точечной аппликации ТАТ-Си, Zn-супероксиддисмутазы на течение гипертонической болезни, а также на изменение электрических потенциалов. Было включено 16 больных и 16 здоровых добровольцев. Точки GB34, GB40, ST36 подверглись измерению электрических потенциалов, далее был нанесён крем, содержащий антиоксидантный фермент ТАТ-Си, Zn-супероксиддисмутазу. Применение данного вещества в течение 15 дней достоверно уменьшило уровень артериального давления у пациентов, а также снизило электрический потенциал на изучаемых акупунктурных точках. В группе крема-плацебо изменений не было. (По данным: Clin J Integr Med, 2019)

Китайские авторы Qiao, et al. (2019) изучали уровень липопротеида а (ЛП(а)) у пациентов с ишемическим инсультом на фоне гипертензии Н-типа, то есть связанной с повышением уровня гомоцистеина. Было включено 135 пациентов, в том числе 111 с эссенциальной гипертензией. Уровни липопротеин-фосфолипазы A2, холестерина липопротеидов низкой плотности, глюкозы были выше в группе гипертензии Н-типа. Показан синергический эффект указанного фермента и типа Н гипертензии в патогенезе ишемического инсульта.

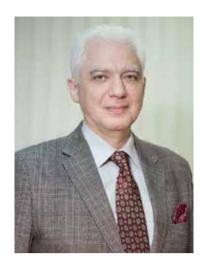
(По данным: J Clin Lab Anal, 2019)

Дорогой читатель, в ряду тематических номеров Российского кардиологического журнала появился первый выпуск, посвященный полностью воспалительным заболеваниям, планируемый в последующем, как ежегодный. Почему это стало необходимым?

Анализ проблемы показал, что в последнее десятилетие значимо увеличилось количество диагностируемых в первичном звене здравоохранения случаев воспалительных заболеваний миокарда и перикарда. Однако отсутствие простой, понятной и общепринятой классификации, основанной на параметрах реально определяемых в клинике четких диагностических критериев и критериев оценки тяжести состояния и прогноза, делает трудным учет и анализ реальной распространенности этих заболеваний в современном российском обществе. До сегодняшнего дня нет четкой статистики по количеству миокардитов, перикардитов в различных возрастных группах и в популяциях пациентов с различной полиморбидностью. Редколлегия считает, что создание новой классификации – важная и актуальная проблема. Каким путем идти, комбинируя уже существующие классификации или формируя новый принцип? Бесспорно, это тема для последующих дискуссий, но первый опыт написания отечественных рекомендаций по миокардиту показал выраженную полярность мнений членов рабочей группы, что исключает достижение быстрого консенсуса и делает необходимым развертывание большой, не формальной национальной дискуссии по этой проблеме. От имени редколлегии я обращаюсь к педагогам, исследователям и научным работникам с просьбой направлять письма к редактору или научные статьи по поднятой теме. Помимо вопросов классификации, актуальны вопросы оценки состояния пациента в ситуациях, когда в патологический процесс вовлечены несколько структур сердца одномоментно, как, по каким критериям определить преимущественное поражение и как высказаться о прогнозе?

В последние годы четко обозначились новые формы воспалительных заболеваний, например, поражение миокарда при лечении противоопухолевыми препаратами. Эта форма патологии, по-видимому, будет только расширяться по мере внедрения новых классов препаратов.

Однако ключевой проблемой остаются вопросы лечения воспалительных заболеваний. Следует признать, что по этой проблеме крайне мало публикаций отечественных авторов, практически не выполняются и, как показал анализ сайтов, не планируются проспективные исследования. Формирование портфеля этого номера показало, что, несмотря на важность и актуальность темы воспалительных заболеваний для практического здравоохранения, количество врачей изучающих этот вопрос очень мало. Создание профильного тематического номера, мы надеемся, станет площадкой для обмена опытом, формирования согласованных позиций экспертов и стимуляции активности исследовате-



лей в изучении этого аспекта клиники внутренних болезней. Вопросы коррекции воспаления в ткани миокарда и перикарда, аспекты антибактериальной терапии при инфекционных эндокардитах, вопросы формирования национальных регистров больных перикардитами, миокардитами и инфекционными эндокардитами, генетические исследования — это области интересов следующего тематического номера, посвящённого теме воспалительных заболеваний.

В предлагаемом Вашему вниманию номере журнала Вы найдете публикации, посвященные редким клиническим формам, например, туберкулёзному перикардиту и саркоидозу сердца, а также патологии, весьма распространённой, но плохо диагностируемой, — обзоры и оригинальные работы по диабетической кардиопатии, алкогольной кардиопатии, тиреотоксическому поражению сердца, ВИЧ-ассоциированной патологии сердца.

Большая проблемная статья посвящена возвратному перикардиту. Мы надеемся, что сама статья и Ваши отклики на нее будут использованы при работе над национальными рекомендациями по перикардиту. Фундаментальные аспекты воспалительных заболеваний представлены оригинальными работами и обзорами в области стволовых клеток миокарда, некомпактного миокарда. Отдельную рубрику сформировало исследование по изменению геометрии левого предсердия у пациентов с аортальным стенозом.

Приведенный выше широкий перечень тем сформирован в результате напряженной работы редколлегии по приглашению авторов к сотрудничеству с журналом и отбору конкретных публикаций. Редколлегия надеется на Ваши отклики, предложения по совершенствованию работы и, главное, на Ваши работы для формирования следующего тематического номера Российского кардиологического журнала.

С уважением, от имени редколлегии, Арутюнов Григорий Павлович д.м.н., профессор, член-корр. РАН https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-10-15 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом

Иртюга О. $\overline{5}.^{1}$, Чистякова В. $\overline{M}.^{2}$, Тенчурина А. O. 2 , Солнцев В. $\overline{H}.^{1}$, Кушнарева Е. $\overline{A}.^{1}$, Жидулева Е. $\overline{B}.^{1}$, Малев Э. $\overline{\Gamma}.^{1}$, Антонова И. $\overline{B}.^{1}$, Гордеев М. $\overline{J}.^{1}$, Демченко Е. $\overline{A}.^{1}$

Цель. Оценка частоты послеоперационной диагностики инфекционного эндокардита (ИЭ) у пациентов с аортальным стенозом (АС) и анализ влияния поздней диагностики на исходы заболевания.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ регистра из 1764 больных с АС, сформированного на основании трансторакальных эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований, выполненных в 2009-2011гг. За 8-летний период наблюдения прооперировано 679 пациентов, из них у 131 человека был диагностирован ИЭ. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от морфологии клапана и от времени верификации ИЭ — до или после операции. ИЭ, впервые выявленный в послеоперационном периоде, рассматривался как латентный ИЭ.

Результаты. Среди больных с АС доля лиц с ИЭ составила лишь 3,7%, однако при патоморфологическом исследовании признаки ИЭ выявлены у 19.3%. В 58,8% случаев ИЭ был выявлен впервые в послеоперационном периоде. В 66,2% случаев латентный ИЭ диагностирован у больных с врожденным пороком сердца (ВПС) — бикуспидальным АК (БАК). В группе пациентов с известным до операции ИЭ были более низкие значения гемоглобина, эритроцитов и более высокий уровень креатинина. В 28% случаев по результатам гистологического исследования диагностирован перенесенный ИЭ неактивной стадии, у 26,5% включенных в анализ — 3 стадия активности, среди которых у 16% пациентов ИЭ был латентным. Однокомпонентная антибактериальная терапия (АБТ) проводилась у 40.5% больных, 2-компонентная — у 50.0%, 3-компонентная — у 9,5%. Медиана продолжительности АБТ составила 14 дней (от 7 до 42). Восьмилетняя выживаемость пациентов с ИЭ составила 91.2%. Из 9 умерших лишь у 5 (56%) диагноз ИЭ был известен до оперативного лечения. Заключение. Более половины больных, оперированных по поводу порока АК, имели латентное течение ИЭ и как следствие позднюю диагностику заболевания, что могло повлиять на среднесрочную выживаемость. Большая часть включенных в анализ лиц с латентным течением ИЭ имели ВПС-БАК, что требует разработки дополнительных мер профилактики ИЭ у данной категории пациентов. Различные подходы к АБТ латентного ИЭ в клинической практике определяют актуальность проведения дополнительных исследований, направленных на унификацию подходов к АБТ в этой клинической ситуации.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, аортальный стеноз, бикуспидальный аортальный клапан.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект 17-03-013-18).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга О.Б.* — к.м.н., в.н.с. НИЛ кардиомиопатий, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Чистякова В.И. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0783-2112, Тенчурина А.О. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9641-2656, Солнцев В. Н. — с.н.с. НИЛ математического моделирования, ORCID: 0000-0002-2066-6542, Кушнарева Е.А. — клинический ординатор по специальности "кардиология", ORCID: 0000-0002-8723-2765, Жидулева Е.В. — н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0003-4715-7585, Малев Э. Г. — д.м.н., в.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-6168-8895, Антонова И.В. — к.м.н., доцент кафедры патологии, врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением. ORCID: 0000-0002-0996-4119. Гордеев М. Л. — главный кардиохирург. зав. научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, зав. кафедрой хирургических болезней, ORCID: 0000-0002-8199-0813, Демченко Е.А. — д.м.н., зав. НИЛ реабилитации, научный руководитель Отделения восстановительного лечения Детского лечебно-реабилитационного комплекса, руководитель научно-клинического объединения реабилитации, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0009-9106.

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

АД — артериальное давление, АБТ — антибактериальная терапия АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, БАК — бикуспидальный аортальный клапан, ВПС — врождённый порок сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, XРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ЭхоКГ — эхокардиография

Рукопись получена 18.07.2019 Рецензия получена 24.09.2019 Принята к публикации 01.10.2019



Для цитирования: Иртюга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О., Солнцев В.Н., Кушнарева Е.А., Жидулева Е.В., Малев Э.Г., Антонова И.В., Гордеев М.Л., Демченко Е.А. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):10–15 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-10-15

Detection rate and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis

Irtyuga O. B.¹, Chistyakova V. I.², Tenchurina A. O.², Solntsev V. N.¹, Kushnareva E. A.¹, Zhiduleva E. V.¹, Malev E. G.¹, Antonova I. V.¹, Gordeev M. L.¹, Demchenko E. A.¹

Aim. To assess the detection rate of infective endocarditis (IE) in postoperative period in patients with aortic stenosis (AS) and analyze the impact of late diagnosis on disease outcomes

Material and methods. A retrospective analysis of the register of 1764 patients with AS, formed on the basis of transthoracic echocardiographic (echo) tests in

2009-2011, was performed. During the 8-year follow-up period, 679 patients were operated on; IE was diagnosed in 131 people. Patients were divided into subgroups depending on the valve morphology and the time of IE verification before or after surgery. IE, first detected in the postoperative period, was considered as latent IE.

Results. Among patients with AS, the proportion of people with IE was only 3,7%, however, pathomorphological examination revealed IE signs in 19,3%. In 58,8% of cases, IE was detected for the first time in the postoperative period. In 66,2% of cases, latent IE was diagnosed in patients with congenital heart disease (CHD) — bicuspid aortic valve (BAV). In the group of patients with known IE before surgery, there were lower levels of hemoglobin, erythrocytes and a higher level of creatinine. According to the results of a histological examination, inactive IE was diagnosed in 28% of cases. In 26,5% of patients stage 3 activity IE was defined, among which latent course was recorded in 16%. Single-agent antibiotic therapy (ABT) was carried out in 40,5% of patients, dual-agent ABT — in 50,0%, triple-agent — in 9,5%. The median duration of ABT was 14 days (7 to 42). The eight-year survival rate for patients with IE was 91,2%. Of the 9 deaths, only 5 (56%) had a diagnosis of IE before surgery.

Conclusion. More than half of the patients operated on for AV defects had a latent course of IE and, as a result, late diagnosis, which could affect medium-term survival. Most of the people with latent IE included in the analysis had CHD-BAV, which requires the development of IE preventive measures in this patient population. Various approaches to the ABT of latent IE in clinical practice determine the relevance of additional studies aimed at unification the ABT approaches in this clinical setting.

Key words: infective endocarditis, aortic stenosis, bicuspid aortic valve.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание с высокой летальностью, поражающее в основном интактные или измененные клапаны сердца [1].

В последние годы значительно изменились причины возникновения и локализация пороков — ревматические пороки стали встречаться реже, поражения митрального клапана — чаще [2]. По результатам проспективного когортного исследования, в которое было включено 2781 пациентов с ИЭ из 25 стран, ИЭ аортального клапана (АК) был верифицирован в 38%, преимущественно с формированием недостаточности АК [2]. Наличие двустворчатого АК является фактором риска ИЭ наравне с другими известными факторами, такими как хроническая болезнь почек, вирус иммунодефицита человека и пожилой возраст [3]. Заболеваемость ИЭ среди пациентов с аортальным стенозом (АС) составляет 27,1 на 10 тыс. человеко-лет [4]. При этом распространенность АС ежегодно увеличивается, в т.ч. в связи с повсеместным старением населения [5].

Зачастую диагноз ИЭ устанавливается поздно, при появлении грубой симптоматики за счет развития значимых изменений клапанного аппарата или тромбоэмболических осложнений. Распространенность антибактериальной терапии (АБТ) лишь усугубляет позднюю диагностику за счет появления стертых форм. При этом частота ИЭ, впервые выявленного интраоперационно или на аутопсии, составляет 38,2% [6].

В свою очередь, несвоевременно поставленный диагноз ассоциируется с высокой летальностью, несмотря на прогресс в лечении ИЭ [1]. Также, остается неясна тактика ведения пациентов, которым ИЭ впервые был установлен впервые в послеоперационном периоде.

В связи с этим, целью данной работы явилась оценка частоты патоморфологической диагностики

Funding. This work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research (project 17-03-013-18).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Irtyuga O. B. ORCID: 0000-0002-8656-3191, Chistyakova V. I. ORCID: 0000-0002-0783-2112, Tenchurina A. O. ORCID: 0000-0001-9641-2656, Solntsev V. N. ORCID: 0000-0002-2066-6542, Kushnareva E. A. ORCID: 0000-0002-8723-2765, Zhiduleva E. V. ORCID: 0000-0003-4715-7585, Malev E. G. ORCID: 0000-0002-6168-8895, Antonova I. V. ORCID: 0000-0002-0996-4119, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0002-8199-0813, Demchenko E. A. ORCID: 0000-0002-0009-9106.

Received: 18.07.2019 Revision Received: 24.09.2019 Accepted: 01.10.2019

For citation: Irtyuga O.B., Chistyakova V.I., Tenchurina A.O., Solntsev V.N., Kushnareva E.A., Zhiduleva E.V., Malev E.G., Antonova I.V., Gordeev M.L., Demchenko E.A. Detection rate and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):10–15. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-10-15

ИЭ в послеоперационном периоде у пациентов с АС и анализ влияния поздней диагностики на исходы заболевания.

Материал и методы

По данным ретроспективного анализа протоколов трансторакального эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования, проводившегося на базе ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в период с 2009 по 2011гг, был сформирован регистр из 1764 пациентов с АС. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова", и письменное информированное согласие на обработку персональных данных имелось у всех пациентов, включенных в анализ.

Тяжесть AC оценивалась на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно международным рекомендациям по 9хоКГ [7]. Основным критерием включения в исследование была пиковая скорость кровотока на AK >2.0 м/с.

В зависимости от анатомических особенностей АК включенные в анализ были разделены на 2 подгруппы: первая подгруппа — с врожденным пороком сердца (ВПС): бикуспидальным АК (ВПС-БАК), вторая подгруппа — без ВПС с трехстворчатым клапаном (ТАК). Кроме того, пациенты были разделены в зависимости от времени верификации ИЭ: первая подгруппа — у которых диагноз был выставлен на основании модифицированных критериев Duke [8] и вторая подгруппа больных — у которых диагноз ИЭ впервые был верифицирован по результатам гистологического анализа, в послеоперационном периоде.

С 2009г по декабрь 2018г было прооперировано 679 человек, из них у 131 пациента в результате гистологического исследования диагностирован ИЭ, при-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	ИЭ диагностирован до операции n=54	ИЭ диагностирован после операции n=77	p	БАК n=71	TAK n=60	p
Возраст, лет	60 (44; 72)	60 (53; 64)	0,93	60 (50; 63)	62 (51; 72)	0,03
Пол, муж. n (%)	31 (57,4)	50 (64,9)	0,2	43 (61,6)	38 (63,3)	0,44
ΑΓ, n (%)	40 (74,1)	59 (76,6)	0,45	53 (74,7)	46 (76,7)	0,55
Систолическое АД, макс., мм рт.ст.	180 (143; 200)	165 (140; 180)	0,15	160 (140; 180)	180 (150; 190)	0,08
Диастолическое АД, макс., мм рт.ст.	100 (80; 100)	100 (80; 100)	0,66	90 (80; 100)	100 (90; 100)	0,34
Аорта, синус, мм	36 (34; 39)	35 (33; 41)	0,75	37 (33; 41)	35 (34; 39)	0,19
Аорта, восходящего отдела аорты, мм	37 (34; 40)	39 (35; 44)	0,05	39 (36; 44)	37 (33; 41)	0,04
Максимальная скорость на АК, м/с	3,9 (2,77; 4,50)	4,44 (4,10; 4,90)	0,0004	4,39 (3,78; 4,87)	4,19 (3,0; 4,60)	0,09
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	41,5 (24,0; 54,0)	49,6 (41,4; 61,5)	0,006	48,0 (39,0; 63,0)	43,0 (24,0; 56,0)	0,04
AVA, cm ²	0,50 (0,40; 1,00)	0,80 (0,70; 0,96)	0,17	0,85 (0,70; 1,00)	0,70 (0,70; 0,90)	0,32
ФВ ЛЖ, %	62 (57; 66)	65 (59; 69)	0,09	64 (58; 68)	64 (59; 68)	0,91
XCH, n (%)	47 (90,4)	64 (83,1)	0,18	58 (81,7)	53 (91,4)	0,09
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий, п (%)	17 (36,2)	21 (29,2)	0,27	17 (25,4)	21 (40,4)	0,06
Сахарный диабет, n (%)	8 (14,8)	12 (15,6)	0,55	8 (11,3)	12 (20,0)	0,13
ХОБЛ, n (%)	5 (9,8)	17 (22,4)	0,05	13 (18,6)	9 (15,8)	0,43
Курение, п (%)	18 (33,3)	38 (49,4)	0,05	31 (44,3)	25 (41,7)	0,48
ИМТ, кг/м ²	25,7 (23,6; 30,1)	27,7 (24,8; 31,6)	0,02	26,6 (24,2; 30,7)	27,8 (24,1; 30,7)	0,71

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АVA — площадь отверстия аортального клапана, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ — индекс массы тела.



Рис. 1. Этиология клапанного поражения до результатов гистологического исследования (клиническая и по данным ЭхоКГ).

Сокращения: БАК — врожденный порок сердца, двустворчатый АК, СДГ — склеродегенеративные изменения АК, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит.

чем в 58,8% случаев (n=77) ИЭ оказался "случайной находкой" — выявлен патоморфологически впервые в послеоперационном периоде. ИЭ, впервые выявленный в послеоперационном периоде, рассматривался как латентный ИЭ.

Из историй болезни 68 больных, у которых были верифицированы гистологические признаки ИЭ,

ретроспективно была получена информация об активности и патоморфологической стадии ИЭ, лабораторных данных, характере и длительности проводившейся АБТ. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе клинических и экспериментальных исследований, проведена с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Поскольку большинство количественных показателей имели распределение, достаточно сильно отличающееся от нормального, для сравнения подгрупп был использован критерий Манна-Уитни, а для описания подгрупп использованы медианы и квартили. Для сравнения подгрупп по бинарным показателям был использован точный критерий Фишера. Учитывая большое число параллельных сравнений, в соответствии с принципом Бонферрони, в качестве порогового значения значимости принят уровень p=0,01.

Результаты

Основные причины формирования АС продемонстрированы на рисунке 1. В подавляющем большинстве случаев (66,3%) при ЭхоКГ был диагностирован склеродегенеративный порок АК, в 18% случаев — ВПС-БАК, в 13% — хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), в 3,7% — ИЭ.

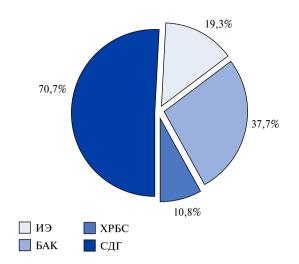


Рис. 2. Этиология клапанного поражения по результатам гистологического исследования.

Сокращения: БАК — врожденный порок сердца, двустворчатый АК, СДГ — склеродегенеративные изменения АК, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит.

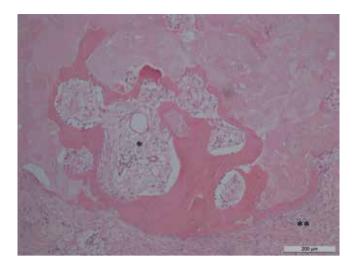


Рис. 3. Гистологическая картина постсептического ИЭ. **Примечание:** * — костная метаплазия со структурами кроветворной ткани, ** — фиброзная ткань.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований

При поступлении			После операции	перации		На 8-10 сут. после операции			
	ИЭ	ИЭ	p	ИЭ	ЮЭ	р	ЮЭ	ИЭ	p
	диагностирован до	диагностирован		диагностирован	диагностирован		диагностирован	диагностирован	
	операции	после операции		до операции	после операции		до операции	после операции	
Гемоглобин, г/л	126 (116; 142)	138 (129; 150)	0,0001	99 (92; 108)	106 (101; 118)	0,09	115 (110; 118)	124 (113; 130)	0,10
Эритроциты, 10*12/л	4,32 (3,85; 4,69)	4,70 (4,30; 4,91)	0,0008	3,43 (3,14; 3,63)	3,42 (3,18; 3,81)	1,00	3,89 (3,69; 4,00)	3,80 (3,51; 4,21)	0,68
Лейкоциты, 10*9/л	7,8 (6,7; 9,4)	6,8 (6,1; 8,3)	0,07	13,7 (10,2; 17,8)	11,1 (10,2; 14,4)	0,43	9,5 (7,8; 11,0)	8,2 (7,4; 10,5)	0,50
Тромбоциты, 10*9/л	214 (167; 254)	220 (188; 227)	0,49	129 (102; 161)	139 (95; 173)	0,62	252 (203; 302)	228 (166; 256)	0,39
СРБ, мг/л	4,60 (1,70; 12)	1,93 (1,01; 4,24)	0,04	59,2 (37,0; 114,3)	81,5 (65,5; 120,0)	0,16	39,4 (27,6; 69,2)	55,9 (28,0; 82,4)	0,36
Креатинин, мкмоль/л	85 (72; 105)	77 (68; 84)	0,007	111 (101; 147)	89 (78; 97)	0,01	73 (61; 106)	69 (67,0; 78,0)	0,81

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

Однако по результатам интраоперационного макроскопического и гистологического исследования доля больных с ВПС-БАК возросла в 2 раза, а доля пациентов с ИЭ — более чем в 5 раз — до 19,3% (рис. 2). Из 77 случаев с ИЭ, впервые диагностированным после операции, у 51 пациента (66,2%) верифицирован ВПС-БАК.

Больные с БАК были ожидаемо моложе пациентов с ТАК, однако подгруппы достоверно не отличались по всем показателям при пороговой значимости р=0,01 (табл. 1). При этом в подгруппах, разделенных по времени верификации ИЭ, более тяжелый АС регистрировался у пациентов с ИЭ, диагностированным впервые в послеоперационном периоде на основании гистологического исследования (p<0,001).

Во всех анализируемых подгруппах пациенты не различались по сопутствующей патологии, кардиоваскулярным факторам риска, получаемой терапии. По результатам анализа лабораторных показателей, обращали на себя внимание более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов и более высокое значение

креатинина в подгруппе больных, получавших АБТ в дооперационном периоде по поводу известного ИЭ (табл. 2), что в сочетании с данными об активности ИЭ по результатам гистологического исследования говорит о более остром и активном течении ИЭ в подгруппе пациентов с известным ранее диагнозом (табл. 3). В послеоперационном периоде результаты перечисленных лабораторных показателей в подгруппах не различались (табл. 2). Острофазовые показатели в изучаемых группах значимо не отличались, в том числе и в дооперационном периоде (табл. 2).

У 19 (28%) человек по результатам гистологического исследования был диагностирован перенесенный ИЭ неактивной стадии с наличием патоморфологических признаков перенесенного ИЭ: фиброзом ткани створок, васкуляризацией с фиброзом стенок сосудов и костной метаплазией (рис. 3); 16 из этих 19 больных (84,2%) были пациенты с ВПС-БАК.

У 18 больных (26,5%) диагностирована активная фаза ИЭ 3-ей патоморфологической стадии с оча-

гами некрозов, тенями колоний микробов, нейтрофильной инфильтрацией (рис. 4) и это были преимущественно пациенты с известным ранее ИЭ (табл. 3).

Стандартная периоперационная АБТ проводилась у всех пациентов. У 47 человек она была пролонгирована с учетом результатов гистологического исследования, медиана продолжительности АБТ составила 14 (7-42) дней. У больных с латентным ИЭ без активности по данным патоморфологического исследования длительность АБТ варьировала от стандартной периоперационной до её пролонгирования до 28 дней. У 11 больных (17,5%) длительность АБТ составила

Таблица 3 Распределение пациентов с ИЭ в зависимости от результатов патоморфологического исследования

	Диагноз ИЭ установлен до операции n=18	Диагноз ИЭ установлен после операции n=50	p
Постсептический, п (%)	1 (5,6)	18 (36,0)	0,008
1 стадия, n (%)	2 (11,1)	14 (28,0)	0,20
2 стадия, n (%)	5 (27,8)	10 (20,0)	0,52
3 стадия, n (%)	10 (55,6)	8 (16,0)	0,001

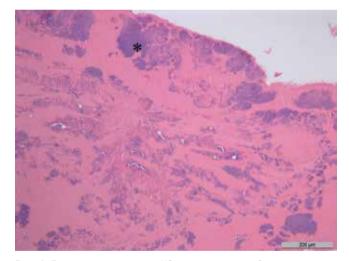


Рис. 4. Гистологическая картина ИЭ, характеризующая 3 стадию согласно гистологической классификации активности ИЭ.

Примечание: * — колонии микробов в полипозных вегетациях.

22-42 дня и была одной из причин продления госпитализации Решение об отмене АБТ принималось совместно с клиническим фармакологом на основании длительности проводимой АБТ, отсутствия клиниколабораторной активности ИЭ, отрицательных результатов посевов крови и клапана.

Только в одном случае у пациента с активным ИЭ, удалось выявить возбудитель (*Staphylococcus aureus*), у остальных пациентов АБТ была эмпирической. Схемы назначения АБТ представлены в таблице 4. Однокомпонентная АБТ проводилась у 17 (40,5%) пациентов, 2-компонентная у 21 (50,0%), 3-компонентная — у 4 (9,5%). В качестве монотерапии в подавляющем большинстве случаев использовались бета-лактамные антибиотики (табл. 4).

В процессе динамического наблюдения с 29 больными связь была утеряна. У 102 пациентов, у которых удалось собрать катамнез, 8-летняя выживаемость составила 91,2%. Летальный исход зарегистрирован у 9 больных (у 3 — в раннем послеоперационном периоде, при этом два пациента из трех умерли вследствие инфекционных осложнений). Из 9 умерших только у 5 пациентов диагноз ИЭ был известен до оперативного лечения.

Обсуждение

Особенностью ИЭ в XXI веке является увеличение числа случаев стертой картины болезни, характеризующейся затяжным, малосимптомным течением, с длительно сохраняющейся субфебрильной лихорадкой [9], многообразие возбудителей, приводящих к заболеванию, среди которых по-прежнему превалируют стафилококки, стрептококки и энтерококки [10]. Формирование порока сердца является основным проявлением ИЭ, при этом в инфекционный процесс преимущественно вовлекаются левые камеры сердца с поражением АК и митрального клапана с формированием, как правило, их недостаточности [11, 12].

Исходы ИЭ во многом определяются сроками постановки диагноза и своевременным началом оптимальной терапии, однако в 38,2% диагноз устанавливается только после операции [6]. По результатам настоящего анализа, поздняя (послеоперационная)

Таблица 4

Структура антибактериальной терапии у пациентов с ИЭ

Группы препаратов	Однокомпонентная n=17 (40,5%)	2-компонентная n=21 (50,0%)	3-компонентная n=4 (9,5%)
Беталактамы	13 (76,5%)	18 (85,7%)	2 (50,0%)
Фторхинолоны	3 (17,6%)	10 (47,6%)	3 (75,0%)
Гликопептиды (ванкомицин)	0 (0%)	6 (28,6%)	2 (50,0%)
Аминогликозиды	1 (5,9%)	3 (14,3%)	2 (50,0%)
Оксазолидиноны	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (25,0%)
Рифампицин	0 (0%)	0 (0%)	2 (50,0%)

диагностика ИЭ имела место в 58% случаев, что значимо выше и, возможно, связано с особенностями данного исследования. В исследование включались пациенты с АС, и выраженный кальциноз у большей части прооперированных пациентов создавал дополнительные трудности при диагностике вегетаций.

При решении вопроса о необходимости АБТ в послеоперационном периоде врачи ориентировались на гистологические признаки активности ИЭ, при наличии активного ИЭ частота назначения АБТ составляла 100%, исключая 1 пациента, умершего интраоперационно. Однако состав АБТ, группы используемых препаратов и длительность лечения варьировала в схожих клинических ситуациях, в связи с чем необходимы дальнейшие целенаправленные исследования для стандартизации длительности и компонентов АБТ при латентном ИЭ.

Несмотря на широкий спектр применяемых для лечения ИЭ антибактериальных препаратов, достижения в области хирургии, летальность подвергающихся оперативному лечению пациентов с ИЭ остается достаточно высокой и варьируется от 15 до 45%, в зависимости от ряда сопутствующих факторов [2]. Стоит отметить, что в группе пациентов с ТАК, по литературным данным, отмечается более высокий уровень госпитальной летальности в сравнении с группой БАК, и выживаемость пациентов с БАК в течение года после операции оказывается достоверно выше, что обусловлено тем, что на момент постановки диагноза ИЭ пациенты с БАК моложе

и реже имеют значимую сопутствующую патологию [13]. Аналогичные результаты получены в настоящем исследовании — ВПС-БАК был верифицирован только у одного пациента из 9 умерших. Среди всех больных с ИЭ ~50-60% подвергаются протезированию клапанов, десятилетняя послеоперационная выживаемость колеблется от 40% до 60% [14]. В нашем исследовании ранняя послеоперационная летальность составила 2,9%, общая 8-летняя выживаемость была достаточно высокой, несмотря на высокую частоту поздней диагностики ИЭ и различные схемы АБТ, и составила >90%.

Заключение

Частота латентного ИЭ у больных, которым выполнено протезирование клапанов сердца, по данным проведенного анализа, составила 59%, что, учитывая тяжесть заболевания, следует считать клинически значимым явлением. Наиболее часто (66,2%) латентный ИЭ встречался у пациентов с ВПС-БАК, что свидетельствует о необходимости дополнительных методов диагностики и профилактики ИЭ у этой клинической группы больных.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00016).

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

Литература/References

- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European heart journal. 2015;36(44):3075-128. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-65-116.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Archives of internal medicine. 2009;169:463-73. doi:10.1001/ archinternmed.2008.603.
- Vincent LL, Otto CM. Infective endocarditis: update on epidemiology, outcomes and management. Curr Cardiol Rep. 2018;20:86. doi:10.1007/s11886-018-1043-2.
- Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. Circulation.1993;87(2 Suppl.:121.6
- Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, European Heart Journal. 2017;38:2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ ehx391.
- Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, et al. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. Medicine (Baltimore). 2012;91(3):152-64. doi:10.1097/MD.0b013e31825631ea.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:1-23. doi:10.1016/j.echo.2008.11.029.

- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30:633-8. doi:10.1086/313753.
- Gálvez-Acebal J, López-Cortés LE. Infective endocarditis: New forms of the disease, new therapeutic options. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019. doi:10.1016/j.eimc.2019.04.002.
- Lin A, Kyaw H, Lin K, et al. Trends in Epidemiology: Analysis of Risk Factors and Outcomes of Infective Endocarditis: A Retrospective Study (2009-2015). Cureus. 2019;11(1):e3910. doi:10.7759/cureus.3910.
- Pericart L, Bernard A, Bourguignon T, et al. Comparison of Outcome of Possible Versus Definite Infective Endocarditis Involving Native Heart Valves. The American Journal of Cardiology. 2017;119(11):1854-61. doi:10.1016/j.amjcard.2017.02.039.
- Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015;94(43):e1816. doi:10.1097/MD.00000000001816.
- Becerra-Munoz VM, Ruíz-Morales J, Rodríguez-Bailón I, et al. Endocarditis infecciosa sobre válvula aórtica bicúspide: características clínicas, complicaciones y pronóstico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;35:645-50. doi:10.1016/j.eimc.2016.06.017.
- Musci M, Weng Y, Hübler M, et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year singlecenter experience. Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:665-73. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.07.026.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-16-21 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Линейные и объемные показатели левого предсердия у больных изолированным аортальным стенозом

Гендлин Г. Е., Ковалева А. И., Емелина Е. И., Никитин И. Г.

Цель. Изучение объемных и линейных параметров левого предсердия (ЛП) у оперированных и неоперированных больных с тяжелым аортальным стенозом (АС) в сравнении с группой контроля сходного возраста и пола.

Материал и методы. Обследован 81 пациент с АС, 49 больных в отдаленные сроки после протезирования аортального клапана (ПАК) и 30 — без порока сердца сходного возраста и полового состава. Рутинные эхокардиографические показатели определяли на ультразвуковом сканнере Acuson Sequia 512. Результаты. Объемные параметры ЛП (индекс объема ЛП (LAVI) и отношение минимального объема ЛП к объему левого желудочка (ЛЖ), имеющемуся в этот момент времени (LAVmin/LV) оказались наиболее чувствительными при оценке диастолической функции ЛЖ сердца у больных с изолированным АС при сравнении неоперированных и оперированных пациентов и относительно группы контроля. Изучение зависимости выживаемости неоперированных больных с AC от LAVI больше или меньше 32 мл/м² показало лишь небольшое расхождение кривых Каплана-Мейера с логранговым критерием равным 0,15. При сравнении показателей умерших (n=21) и живущих в момент исследования (n=60) пациентов этой группы различались только значения фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ): 61,0 (56,4-69,3)% у живущих в настоящее время против 46,4 (39,1-55,4)% у умерших (p<0,0001) и время, прошедшее от момента диагностики, до даты обследования: 0,5 (0,4-11,0) лет у живущих в настоящее время против 7,0 (3,0-19,0) лет у умерших (р=0,004). При множественной регрессии наибольший и статистически значимый коэффициент бета был выявлен только у ФВ ЛЖ (бета — -0,52, p=0,002).

Заключение. Линейные и объемные показатели ЛП слабо зависят от возраста и пола больных с оперированным и неоперированным АС и статистически значимо различаются в группах больных с неоперированным АС и пациентов после ПАК по сравнению с группой контроля, включающей пациентов без порока сердца. Величины линейных и объемных показателей ЛП у больных АС после ПАК приближаются к таковым в группе контроля.

Ключевые слова: аортальный стеноз, диастолическая дисфункция, объемные показатели. левое предсердие.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Гендлин Г. Е.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7846-1611, Ковалева А. И. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9054-5378, Емелина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3100-8342, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1699-0881.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): romuot2@mail.ru

AC — аортальный стеноз, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, OP — отношение рисков, ПАК — протезирование аортального клапана, ΦB ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, $\P CC$ — число сердечных сокращений, D лпр — диаметр левого предсердия, LAVI — индексированный к поверхности тела объем левого предсердия, LAV тоношение минимального объема левого предсердия к объему левого желудочка, имеющемуся в этот момент времени, TR — трехстворчатый клапан.

Рукопись получена 10.06.2019 Рецензия получена 05.07.2019 Принята к публикации 16.07.2019



Для цитирования: Гендлин Г.Е., Ковалева А.И., Емелина Е.И., Никитин И.Г. Линейные и объемные показатели левого предсердия у больных изолированным аортальным стенозом. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):16–21

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-16-21

Linear and volumetric parameters of left atrium in patients with isolated aortic stenosis

Gendlin G. E., Kovaleva A. I., Emelina E. I., Nikitin I. G.

Aim. To study volumetric and linear parameters of the left atrium (LA) in operated and non-operated patients with severe aortic stenosis (AS) in comparison with the control group of a similar age and gender.

Material and methods. Eighty-one patients with AS were examined, 49 patients — in the long term after aortic valve replacement (AVR), and 30 patients of similar age and gender — without a heart defect. Echocardiography was performed using an Acuson Sequia 512 ultrasound scanner.

Results. The volumetric parameters of LA (LA volume index (LAVI)) and the ratio of the minimum LA with LV volume at this time point (LAVmin/LV) were the most sensitive parameter when evaluating the LV diastolic function in patients with isolated AS when comparing non-operated and operated patients and the control group. The study of association of non-operated AS patients with LAVI (greater than or less than 32 ml/m²) showed only a slight divergence between the Kaplan-Meyer curves with a log-rank test of 0,15. Only the values of the LV ejection fraction (LVEF) differed from parameters of died (n=21) and alive patients at the time of the study (n=60): 61,0 (56,4-69,3)% in alive versus 46,4 (39,1-55,4)% in dead ones (p<0,0001).

The time elapsed from the diagnosis to the date of the examination also differed: 0,5 (0,4-11,0) years in alive versus 7,0 (3,0-19,0) years in dead ones (p=0,004). With multiple regression, the highest and statistically significant beta coefficient was found only in LVEF (beta — -0,52, p=0,002).

Conclusion. Linear and volumetric parameters of LA slightly associate with the age and gender of operated and non-operated AS patients. These parameters statistically significantly differ in the groups of non-operated AS patients and patients after AVR compared with the control group, including patients without heart disease. The values of linear and volumetric LA parameters in patients with AS after AVR are close to those in the control group.

Key words: aortic stenosis, diastolic dysfunction, volume indicators, left atrium.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Gendlin G.E. ORCID: 0000-0002-7846-1611, Kovaleva A.I. ORCID: 0000-0001-9054-5378, Emelina E.I. ORCID: 0000-0002-3100-8342, Nikitin I.G. ORCID: 0000-0003-1699-0881.

Received: 10.06.2019 Revision Received: 05.07.2019 Accepted: 16.07.2019

For citation: Gendlin G.E., Kovaleva A.I., Emelina E.I., Nikitin I.G. Linear and volumetric parameters of left atrium in patients with isolated aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):16–21. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-16-21

Аортальный стеноз (АС) является наиболее часто встречающимся первичным заболеванием клапана, требующим хирургического вмешательства. Его растущая распространенность связана со старением населения [1]. Предполагается, что примерно у 2-7% населения в возрасте старше 65 лет АС является следствием кальцификации трехстворчатого или двухстворчатого аортального клапана и чаще встречается у мужчин [2].

Известно, что из-за суженного отверстия аортального клапана у больных с тяжелым АС развивается выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца с маленькой полостью, последствием чего становится выраженная диастолическая дисфункция, приводящая к снижению сердечного выброса и в т.ч., при его нормальной фракции выброса (ФВ). Более того, наличие маленькой полости ЛЖ сердца приводит к тому, что больные с такой патологией не могут поддерживать высокий градиент на аортальном клапане, несмотря на выраженный АС (low flow low gradient) [3]. В то же время, окончательно значение диастолической дисфункции у неоперированных больных с АС не установлено. Так, Rassi AN, et al. в 2013г провели ретроспективное исследование 1267 больных с различной тяжестью АС и различной выраженностью диастолической дисфункции, которая определялась в соответствии с последними рекомендациями. Всем больным также исходно проводились пробы с физической нагрузкой. Авторы показали, что снижение диастолической функции и его выраженность не определяли пороговую мощность физической работы. Она зависела от возраста и пола пациента, индекса массы тела, используемого протокола нагрузки, времени восстановления числа сердечных сокращений (ЧСС), ФВ ЛЖ, среднего градиента на аортальном клапане, наличия или отсутствия диабета. Но конечные точки (смерть или необходимость протезирования аортального клапана (ПАК) в течение 10 лет) зависела от исходной выраженности диастолической дисфункции и мощности достигнутой физической нагрузки [4].

В последнее время в определении диастолической функции произошли большие перемены: если ранее исследователь ориентировался в основном на соотношение скоростей Е/А в трансмитральном потоке, то в настоящее время рекомендуется оценивать значения четырех переменных: скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (нормальные значения: в области перегородки е' <7 см/сек,

в области боковой стенки е' <10 см/с, отношение величины Е трансмитрального потока к усредненному значению скоростей фиброзного кольца митрального клапана — Е/е' не должно в норме превышать 14, индексированный к поверхности тела объем левого предсердия (ЛП) (LAVI) не должен превышать 34 мл/м² и пиковая скорость потока регургитации на трехстворчатом клапане (TR) не должна превышать 2,8 м/с [5]. Из приведенного определения вытекает значение LAVI. Его величину предлагается рассчитывать при эхокардиографии по методу Симпсона в двух проекциях и затем соотносить с площадью поверхности тела.

Следует сказать, что значение LAVI, как показателя, в последнее время интенсивно изучается. Так, на 273 больных с сердечной недостаточностью была продемонстрирована его связь с их смертностью независимо от величины максимального поглощения кислорода при физической нагрузке (VO₂ max) и ФВ Π Ж (отношение рисков (OP) =1,027 (95% доверительный интервал (ДИ) от 1,018 до 1,04), p=0,001). В этом исследовании отрезные значения РОК-кривых изучаемых параметров, которые предсказывали конечные точки, были для LAVI >63 мл/м 2 , ФВ ЛЖ <30% и VO <16 мл/кг/мин. У больных с тремя такими показателями ОР было 38 (95% ДИ от 11 до 129) по сравнению с пациентами, у которых эти показатели были в норме. Было доказано самостоятельное прогностическое значение LAVI [6]. В дальнейшем было показано, что LAVI увеличивается по мере прогрессирования диастолической дисфункции. В то же время, высказывается мнение, что LAVI — чувствительный и специфический маркер при умеренном и тяжелом поражении диастолической функции и менее полезен для выявления легкого ее снижения [7]. Было также показано значение LAVI для определения прогноза больных с сахарным диабетом 2 типа. Так, у 305 пациентов с этим заболеванием увеличение индексированного объема ЛП было независимым и дополнительным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8]. LAVI показал свои возможности и в определении прогноза больных острым инфарктом миокарда, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство. После процедуры и через 12 мес. были обследованы 253 таких пациентов. Наблюдение продолжалось 30,8±7,5 мес. Было показано, что увеличение LAVI на 1,86±4,01 мл/м² (с $26,1\pm8,6$ до $28,0\pm10,1$ мл/м², P<0,001) означало снижение ФВ ЛЖ, увеличение систолических и диа-

Таблица 1 Половой состав исследуемых групп

	Мужчины, п (%)	Женщины, п (%)
Контроль	13 (43,3)	17 (56,7)
ПАК	23 (46,9)	26 (53,1)
AC	30 (37.0)	51 (63.0)

Примечание: Р=0,51.

столических размеров камер сердца и возникновения осложнений. Авторы исследования делают выводы, что годичная динамика LAVI является полезной информацией для прогнозирования последующего неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

Эхокардиографическая оценка LAVI в динамике у таких больных обеспечивает важную прогностическую информацию, значительно превосходящую клинические и лабораторные показатели [9].

У больных АС исследование ремоделирования ЛП также проводились. Так в 2013г Воег ВРN, et al. показали на 31 больном, которых обследовали до и после ПАК, что после кардиохирургической замены аортального клапана возрастает ФВ ЛП, а улучшение показателей диастолической функции ЛЖ коррелирует с положительной динамикой концентрации натрийуретического пептида [10]. Отечественные авторы на достаточно большом материале — 383 больных с неоперированным АС различной тяжести — показали, что выживаемость таких пациентов зависела от диаметра ЛП (Dлпр), среднего отношения Е/е', а их значения >4,5 см и >15, соответственно, ассоциировались с плохим прогнозом [11].

Таким образом, из всего сказанного выше понятно, что линейные и объемные характеристики ЛП отражают, прежде всего, состояние диастолической функции ЛЖ сердца.

Целью нашего исследования было изучение объемных и линейных параметров ЛП у оперированных и неоперированных больных с тяжелым АС в сравнении с группой контроля сходного возраста и пола.

Материал и методы

С указанной целью нами обследован 81 пациент с АС (функциональная площадь отверстия аортального клапана, соотнесенная с площадью поверхности тела 0,28 (0,22-0,36) см²/м², максимальная скорость потока крови на аортальном клапане, измеренная с помощью ультразвукового допплера 4,77 (4,11-5,05) м/с, пиковый перепад давления на аортальном клапане, измеренный с помощью ультразвукового допплера 86,1 (72,1-102,0) мм рт.ст., средний градиент на аортальном клапане 51,9 (38,4-60,7) мм рт.ст.), 49 больных в отдаленные сроки после ПАК (от 1 до 156

Таблица 2 Функциональные классы в группах обследованных больных (p<0,0001)

	I ФК n (%)	II ФК n (%)	III ФК n (%)	IV ФК n (%)
Контроль	21 (70,0)	9 (30,0)	0	0
ПАК	30 (62,5)	17 (35,4)	1 (2,08)	0
AC	0	12 (14,8)	63 (77,8)	6 (7,4)

мес., 43,0 (21,5-62,0) мес.) и 30 без порока сердца сходного возраста и полового состава, у части из которых имелась мягкая и/или умеренная артериальная гипертензия. Возраст больных АС и в контрольной группе был близким (контроль — 77,5 (73,0-85,0) лет, n=30, AC — 76,0 (71,0-81,0) лет, n=81) в то время как пациенты после ПАК были существенно моложе (ПАК — 68,0 (64,0-73,0) лет, n=49) p<0,0001. Половой состав исследуемых групп представлен в таблице 1.

Исследование проведено в соответствии принципами Хельсинской Декларации. Все пациенты перед включением в исследование подписали письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

У 14 больных с АС ФВ ЛЖ была ниже 50%, тяжелой дисфункции почек в обследованных группах пациентов не было, около 3/4 больных с АС имели III функциональный класс сердечной недостаточности (табл. 2).

Рутинные эхокардиографические показатели, параметры импульсного, непрерывного и тканевого допплера определяли на ультразвуковом сканнере Acuson Sequia 512, США. Величину LAVI получали в соответствии с совместными рекомендациями Американского эхокардиографического сообщества и Европейской Ассоциации по изучению сердечнососудистой визуализации [12]. Кроме того, измеряли минимальный объем ЛП и соотносили его к объему ЛЖ сердца, который имелся в момент минимального объема ЛП (LAVmin/LV). Этот показатель должен отражать "отношение давление/объем" в ЛЖ сердца [13].

Нами также определялись полный объем опорожнения $\Pi\Pi$ — разница между максимальным и минимальным объемами $\Pi\Pi$ (LAEV) и фракция изгнания $\Pi\Pi$ (LAEF=LAEV/максимальный объем $\Pi\Pi$) [14].

Статистические методы. При анализе полученных результатов использовались методы непараметрической статистики: метод Манна-Уитни для сравнения двух независимых величин, метод Краскелла-Уоллиса при сравнении трех и более независимых величин, оценки выживаемости — кривые Каплана-Мейера с оценкой логрангового критерия и критерия Гехана-Уилкоксона. Для анализа качественных признаков — критерий χ^2 Пирсона для произвольной таблицы сопряженности. Поправка Бонферрони вводилась при множественных сравнениях.

Таблица 3

Показатели ЛП при АС в сравнении с группой контроля

	Больные АС и кон	троль		Мужчины			Женщины		
	AC (n=81)	Контроль (n=30)	Р	AC (n=31)	Контроль (n=13)	P	AC (n=50)	Контроль (n=17)	р
Возраст	76,0 (71,0-81,0)	77,5 (73,0-85,0)	0,23	72,0 (65,0-79,0)	77,0 (73,0-82,0)	0,1	79,0 (72,0-82,0)	78,0 (73,0-85,0)	0,73
Dлпр (см)	4,57 (4,08-4,91)	3,57 (3,32-4,20)	<0,0001	4,40 (4,03-4,84)	3,60 (3,39-3,93)	0,0014	4,60 (4,10-4,98)	3,46 (3,24-4,20)	<0,0001
LAVI (мл)	31,3 (24,2-37,8)	19,4 (14,7-24,5)	<0,0001	31,7 (25,8-36,3)	19,7 (14,7-24,4)	0,0011	31,3 (23,1-38,4)	19,2 (15,1-27,7)	0,0006
LAVmin/LV	0,33 (0,22-0,42)	0,18 (0,13-0,26)	<0,0001	0,32 (0,24-0,41)	0,15 (0,13-0,19)	0,0003	0,35 (0,21-0,46)	0,20 (0,17-027)	0,0015

Для оценки связи показателей использовалась корреляция Спирмена. Все данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха или абсолютных чисел или процентов.

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей ЛП больных с АС с таковыми в группе контроля выявлены значительные и высоко статистически значимые различия (табл. 3). При этом из таблицы видно, что возраст в группах не различался, а исследуемые показатели — Dлпр, LAVI и LAVmin/LV — не различались в подгруппах мужчин и женщин. Также следует сказать, что LAEV не отличался группе больных АС в сравнении с контрольной группой, а LAEF, как следствие, целиком зависел от объема ЛП. Поэтому эти два показателя мы в дальнейшем не использовали.

Далее нами были изучены корреляционные связи изучаемых показателей с возрастом и между собой внутри исследуемых групп (табл. 4). Из представленной таблицы 4 видно, что все три параметра не коррелируют с возрастом. Таким образом, в нашем исследовании они не зависят от возраста и пола. Это дает нам основание сравнивать LAVI и LAVmin/LV в группах, не разделяя их на пациентов мужского и женского пола. Интересно, что LAVI и Dлпр коррелировали между собой высоко статистически значимо, но со средней силой только в группе контроля, в то время как группе больных АС этого не было. Повидимому, это связано с изменением пространственной конфигурации ЛП при тяжелом АС.

В то же время, эти показатели статистически значимо с различной силой коррелировали с показателями систолической функции ЛЖ сердца. Поэтому они были изучены в группах с нормальной ФВ ЛЖ ($\geqslant 60\%$). Нами произведено сравнение параметров ЛП в группах больных АС и контроля с ФВ ЛЖ >60% (табл. 5). Как видно из таблицы 5, изучаемые показатели высоко статистически значимо отличаются у больных с АС от таковых в группе контроля. При этом, LAVI и LAVmin/LV при аортальном пороке почти в 2 раза превышают показатели нормы, в то время как линейный параметр (Dлпр) — 1,2 раза. Мы считаем, что это говорит о большей чувствительности объемных показателей ЛП.

Таблица 4
Корреляции исследуемых показателей
в группе АС и группе контроля

Группы	AC (n=81)	AC (n=81)		Контроль (n=30)	
Показатели	r	p	r	р	
LAVI-возраст	-0,003	0,981	-0,050	0,79	
	-0,014	0,90	0,085	0,65	
LAVmin/LV-возраст	0,15	0,20	-0,135	0,475	
LAVI-Dлпр	0,19	0,10	0,69	<0,0001	
LAVmin/LV-Dлпр	-0,003	0,99	0,48	0,007	
LAVI-LAVmin/LV	0,65	<0,0001	0,47	0,009	

Таблица 5 Исследуемые показатели в группах у больных с ФВ ≽60%

	Контроль (n=28)	AC (n=35)	р
Возраст (лет)	77,5 (73,0-82,0)	75,5 (69,0-82,0)	0,26
Dлпр (см)	3,56 (3,32-4,11)	4,43 (3,94-4,75)	<0,0001
LAVI (мл/м ²)	19,1 (14,3-26,1)	34,0 (25,4-39,3)	<0,0001
LAVmin/LV	0,18 (0,14-0,26)	0,35 (0,26-0,50)	<0,0001

в группах АС и контроля с ФВ ≽60%

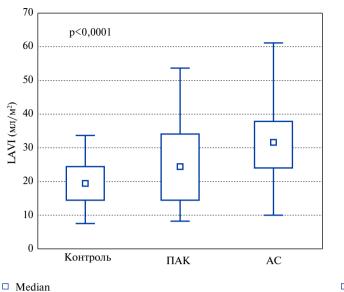
Таблица 6 Показатели систолы и диастолы

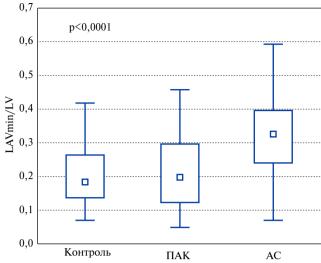
	AC (n=35)	Контроль (n=28)	р
ФВ ЛЖ (%)	68,6 (62,9-73,8)	70,2 (66,1-75,2)	0,33
ИММЛЖ (Γ/M^2)	194,7 (162,0-240,9)	133,6 (95,7-191,2)	0,0002
УО (мл)	45,7 (40,7-62,6)	52,0 (42,5-69,1)	0,43
иКДО (мл/м²)	50,4 (38,8-59,5)	42,8 (36,7-52,4)	0,09
Тзс (см)	1,34 (1,17-1,58)	1,09 (0,94-1,31)	0,002
Тмжп (см)	1,65 (1,42-1,87)	1,12 (0,97-1,38)	<0,0001
E (M/c)	1,0 (0,82-1,09)	0,64 (0,55-0,77)	<0,0001
A (M/C)	1,06 (0,86-1,13)	0,89 (0,66-1,01)	0,005
E/A	0,95 (0,81-1,16)	0,75 (0,65-0,91)	0,015
Е/е' лат	6,5 (5,41-8,54)	4,31 (3,53-4,91)	<0,0001
Е/е' мед	6,75 (5,75-8,48)	4,50 (3,86-5,82)	<0,0001
е' лат	0,14 (0,11-0,18)	0,14 (0,12-0,17)	0,63
е' мед	0,13 (0,10-0,16)	0,15 (0,12-0,16)	0,48

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка сердца, УО — ударный объем, Тз и Тмжп — толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, Е — скорость трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения, А — скорость трансмитрального потока в систолу предсердий, е' лат и е' мед — скорости движения латеральной и медиальной частей фиброзного кольца митрального клапана, измеренные с помощью тканевого допплера.

25%-75%

Min-Max





- Median
- 25%-75%
- Min-Max

Рис 1. LAVI в трех исследуемых группах с ФВ ЛЖ ≥60%.

Рис. 2. LAVmin/LV в трех исследуемых группах больных с ФВ ≥60%.

При сравнении остальных показателей систолы и диастолы в этих группах (контроля и больных АС с ФВ ЛЖ >60%) статистически значимо различаются в основном показатели гипертрофии миокарда ЛЖ сердца и диастолические параметры, получаемые при исследовании с импульсным допплером трансмитрального потока (табл. 6). Показатели тканевого допплера е' лат и е' мед не различаются в группах пациентов и контроля, а высокие различия отношений Е/е' лат и Е/е' мед, отражающих величину конечного диастолического давления в ЛЖ сердца явно являются следствием больших различий в скорости трансмитрального потока в период быстрого наполнения (Е).

В группах пациентов с АС и в группе контроля с ФВ ЛЖ >60% объемные показатели ЛП не коррелировали ни с одним из показателей, представленном в таблице 6. При сравнении LAVI и LAVmin/LV в трех группах: неоперированных больных АС, группы контроля и пациентов после ПАК (все больные с ФВ ЛЖ >60%) было показано, что в отдаленном периоде после операции объемные показатели левого предсердия становятся близкими к нормальным значениям (рис. 1, 2). Из рисунка 1 видно, что LAVI у больных с нормальной систолической функцией после ПАК приближается к значениям в группе контроля, но статистически значимо ниже, чем у неоперированных пациентов с АС (контроль — 19,1 (14,3-26,1 мл/м 2 , n=28, после ПАК — 21,3 (17,8-34,1 мл/м², n=30, AC — 34,0 (25,4-39,0 мл/м², n=35, p<0,0001). То же мы видим и на рисунке 2: LAVmin/LV, характеризующее жесткость ЛЖ сердца, практически равен этому соотношению, имеющемуся в группе контроля (контроль — 0.18 (0.14-0.26), n=28,

после ПАК -0.21 (0.12-0.31, n=30, AC -0.35 (0.26-0.50), n=35, p<0.0001).

Из остальных показателей диастолы: Олпр в тех же группах: 3,57 (3,32-4,01) см, 3,98 (3,60-4,36) см, 4,43 (3,94-4,46) см, соответственно, р=0,0002; ИММлж: $133,6 (96,7-191,2) \text{ мл/м}^2, 166,4 (126,5-221,4) \text{ мл/м}^2, 194,7$ (162,0-240,9) мл/м², соответственно, p=0,0012; соотношение потоков в трансмитральном кровотоке Е/А изменяется близко к статистически значимому, отличаясь только от значений в группе контроля: 0.75 (0.65-0,91), 0,95 (0,89-1,02), 0,95 (0,81-1,16), соответственно, р=0,017. Таким образом, объемные показатели левого предсердия оказываются более чувствительными при сравнительном анализе оперированных и неоперированных пациентов с изолированным АС. Следует также сказать, что показатели диастолической функции, определяемые с помощью тканевого допплера в трех исследуемых группах не различались.

Таким образом, объемные параметры ЛП (LAVIи LAVmin/LV) оказались наиболее чувствительными при оценке диастолической функции ЛЖ сердца у больных с изолированным АС при сравнении неоперированных и оперированных пациентов и относительно группы контроля. Клиническое и прогностическое значение этих показателей еще предстоит изучать. В достаточно большом исследовании Сафаряна В.И. и др. (2017г) показано прогностическое значение величины Длпр [11]. Однако следует сказать, что в этой работе обследовано несколько групп больных с различной выраженностью АС, часть больных была с систолической дисфункцией и коморбидностью. В цитируемом исследовании выявлено множество факторов неблагоприятного прогноза у неоперированных больных с этим пороком, и Dлпр >45 мм и E/e' >15 вместе с низкой ФВ ЛЖ, площадью отверстия аортального клапана, почечной дисфункцией оказались сильными предикторами неблагоприятного прогноза.

В нашем исследовании изучение зависимости выживаемости неоперированных больных с АС от LAVI больше или меньше 32 мл/м² показало лишь небольшое расхождение кривых Каплана-Мейера с логранговым критерием равным 0,15. При сравнении показателей умерших (n=21) и живущих в момент исследования (n=60) пациентов этой группы различались только значения ФВ ЛЖ: 61,0 (56,4-69,3)% у живущих в настоящее время против 46,4 (39,1-55,4)% у умерших (p<0,0001) и время прошедшее от момента диагностики до даты обследования: 0,5 (0,4-11,0) лет у живущих в настоящее время против 7,0 (3,0-19,0) лет у умерших (p=0,004). При множественной регрессии наибольший и статистически значимый коэффициент бета был выявлен только у ФВ ЛЖ (бета --0.52, p=0.002).

Литература/References

- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal. 2017;1-53. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- 2. Chambers J. Aortic stenosis. BMJ. 2005;330:801. doi:10.1136/bmj.330.7495.801.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. June 10, 2014;e 552. doi:10.1161/CIR.000000000000031.
- Rassi AN, Al Jaroudi W, Naderi S, et al. Exercise stress echocardiography in patients with aortic stenosis: impact of baseline diastolic dysfunction and functional capacity on mortality and aortic valvereplacement. Cardiovasc DiagnTher. 2013;3(4):205-15. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2013.10.01.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. ASE/EACVI Guidelines and Standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Rossi A, Cicoira M, Bonapace S, et al. Left atrial volume provides independent and incremental information compared with exercise tolerance parameters in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Heart. 2007;93:1420-5. doi:10.1136/hrt.2006.101261.
- Rao MS. Left atrial volume index (LAVI) in the evaluation left ventricular diastolic dysfunction. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. 2015;4(15):2532-9. doi:10.14260/jemds/2015/365.
- Poulsen MK, Dahl JS, Henriksen JE, et al. Left Atrial Volume Index. Relation to Long-Term Clinical Outcome in Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25):2416-21. doi:10.1016/i.jacc.2013.08.1622. Epub 2013 Sep 24.

Заключение

- 1. Линейные и объемные показатели ЛП слабо зависят от возраста и пола больных с оперированным и неоперированным АС.
- 2. Линейные и объемные показатели ЛП статистически значимо различаются в группах больных с неоперированным АС и пациентов после ПАК по сравнению с группой контроля, включающей пациентов без порока сердца.
- 3. Величины линейных и объемных показателей ЛП у больных АС после ПАК приближаются к таковым в группе контроля.
- 4. Чтобы оценить предиктивные возможности этих показателей у пациентов с АС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, предстоит изучить их на больших контингентах больных при строгих критериях включения и исключения.

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

- Cho JH, Kim SH, Kim CH, et al. Prognostic Value of Left Atrium Remodeling after Primary Percutaneous Coronary Interventionin Patients with ST Elevation Acute Myocardial Infarction. J Korean Med Sci. 2012 Mar; 27(3): 236-42. doi:10.3346/ ikms.2012.273.236.
- Boer BPN, Vieira MLC, Sampaio RO, et al. Correlation to NT-ProBNP and Remodeling after Cardiac Surgery. Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):469-75. doi:10.5935/ abc.20130076.
- 11. Safaryan VI, Zotova IV, Korolev OS, et al. Left atrial remodeling is associated with adverse outcomes in unoperated degenerative aortic stenosis. Clinical practice. 2018;9;2:12-9. (In Russ.) Сафарян В.И., Зотова И.В., Королев О.С., Типтева Т.А., Затейщиков Д.А. Ремоделирование левого предсердия ассоциировано с неблагоприятными исходами при неоперированном дегенеративном аортальном стенозе. Клиническая практика. 2018;9;2: 12-9. doi:10.17816/clinpract 092 12-19.
- Lang RM, Luigi P, Badano LP, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan:28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Spevack DM, Blum L, Malhotra D, et al. Ratio of Left Atrial to Left Ventricular Size: An Anatomical Marker of the Diastolic Left Ventricular Pressure-Volume Relationship. Echocardiography. 2008 Apr;25(4):366-73. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00619.x.
- Russo C, Jinn Z, Homma S, et al. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. Heart. 2012 May;98(10):813-20. doi:10.1136/heartjnl-2011-301388.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-22-27 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Постперикардиотомный синдром: роль генетических факторов в патогенезе системной воспалительной реакции после операции на открытом сердце

Накацева Е. В.^{1,2}, Рунов А. Л.^{1,3}, Вонский М. С.^{1,3}

Цель. Оценить предиктивное значение исследования полиморфных вариантов гена интерлейкина-6 *IL*-6 у больных с постперикардиотомным синдромом (ПКТС) при операциях на открытом сердце.

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов. Всем пациентам выполнено исследование острофазовых показателей в сыворотке крови, анализ выпотной жидкости и участка промоторной последовательности гена *IL-6*.

Результаты. При анализе выпотной жидкости у 15% пациентов с ранним ПКТС в соответствии с критериями Light RW диагностирован транссудат. Применение критериев Roth BJ увеличивало эту долю до 32%. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и активности аденозиндезаминазы (АДА) указывало на возникновение системного воспалительного ответа. Вирусный геном кардиотропных вирусов выявлялся в выпотной жидкости у 10-12% пациентов с ПКТС. При сканировании мутаций в промоторной зоне 500 bp *IL-6* выявлен один полиморфизм -174G>C. Частота ПКТС у пациентов с разными генотипами (-174GC, -174GG и -174CC) достоверно не различалась. Установлена ассоциация генотипа -174GG гена *IL*-6 с высоким риском развития системного воспаления при операциях на открытом сердце и более частыми послеоперационными инфекционными осложнениями. Кроме того, генотип -174GG чаще выявлялся у пациентов с поздним ПКТС (р=0,017). Не выявлено корреляции между встречаемостью генотипов, а также распределением аллелей гена IL-6 и индексом коронарной обструкции. Однако носительство G аллели чаще выявлялось у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии.

Заключение. Наличие генотипа -174GG гена *IL*-6 и присутствие кардиотропных вирусов способствуют возникновению системного воспаления при кардиохирургических вмешательствах в условиях экстракорпорального кровообращения, но не обладают предиктивным значением в отношении развития ПКТС.

Ключевые слова: постперикардиотомный синдром, системный воспалительный ответ, операция на открытом сердце, полиморфизм гена *IL-6*.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ Республиканский кардиологический центр, Нальчик; ³ФГУП Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева, Санкт-Петербург, Россия.

Накацева Е. В.* — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2247-3541, Рунов А. Л. — н.м.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца 1 , инженер 3 , ORCID: 0000-0001-9496-4414, Вонский М. С. — к.б.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца 1 , с.н.с. 3 , ORCID: 0000-0003-4061-7411.

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

АДА — аденозиндезаминаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПКТС — постперикардиотомный синдром, PCR — полимеразная цепная реакция, CPБ — C-реактивный белок, IL-6 — интерлейкин-6, TNF- α — фактор некроза опухоли α .

Рукопись получена 02.10.2019 Рецензия получена 25.10.2019 Принята к публикации 01.11.2019



Для цитирования: Накацева Е. В., Рунов А. Л., Вонский М. С. Постперикардиотомный синдром: роль генетических факторов в патогенезе системной воспалительной реакции после операции на открытом сердце. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):22–27 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-22-27

Postpericardiotomy syndrome: the role of genetic factors in the pathogenesis of a systemic inflammatory response after open-heart surgery

Nakatseva E. V.^{1,2}, Runov A. L.^{1,3}, Vonsky M. S.^{1,3}

Aim. To assess the predictive value of polymorphic variants analyzing of interleukin-6 (IL-6) gene in patients with postpericardiotomy syndrome (PPS) during open-heart surgery.

Material and methods. The study included 200 patients. All patients were analyzed for acute phase parameters in serum, effusion fluid and region of *IL-6* gene promoter sequence.

Results. When analyzing the effusion fluid, in 15% of patients with early PPS, in accordance with the Light RW criteria, transudate was detected. Application of the Roth BJ criteria increased this proportion to 32%. An increase in the level of C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and adenosine deaminase (ADA) activity indicated a systemic inflammatory response. The viral genome of cardiotropic viruses was detected in the effusion fluid in 10-12% of patients with PPS. Scanning mutations in the *IL*-6 500 bp region revealed one polymorphism of -174G>C. The frequency of PPS in patients with different genotypes (-174GC, -174GG and -174CC) did not significantly differ. An association of the -174GG genotype of the *IL*-6 gene with a high risk of developing systemic inflammation in open-heart surgery and more frequent postoperative infectious complications has been established. In addition, the -174GG genotype was more often detected in patients with late PPS (p=0,017). There was no

correlation between the occurrence of genotypes, as well as the distribution of *IL-6* gene and coronary obstruction index. However, carriage of the G allele was more often detected in patients with injury of left main coronary artery.

Conclusion. The presence of the -174GG genotype of the lL-6 gene and cardiotropic viruses contribute to the systemic inflammation during cardiosurgical interventions in extracorporeal circulation, but do not have predictive value for the PPS development.

Key words: postpericardiotomy syndrome, systemic inflammatory response, openheart surgery, *IL-6* gene polymorphism.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg; ²Republican Cardiology Center, Nalchik; ³Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia.

Nakatseva E. V. ORCID: 0000-0002-2247-3541, Runov A. L. ORCID: 0000-0001-9496-4414, Vonsky M. S. ORCID: 0000-0003-4061-7411.

Received: 02.10.2019 Revision Received: 25.10.2019 Accepted: 01.11.2019

For citation: Nakatseva E. V., Runov A. L., Vonsky M. S. Postpericardiotomy syndrome: the role of genetic factors in the pathogenesis of a systemic inflammatory

response after open-heart surgery. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):22–27. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-22-27

Рост хирургической активности и сложности выполняемых операций на открытом сердце диктует необходимость выявления предикторов развития, совершенствования методов ранней диагностики и разработки новых подходов к профилактике одного из самых частых осложнений кардиохирургического вмешательства постперикардиотомного синдрома (ПКТС), который регистрируется у 9-65% больных [1-3]. Наряду с операциями на открытом сердце, развитие ПКТС описано при эндоваскулярных вмешательствах, таких как чрескожная коронарная ангиопластика со стентированием, радиочастотная катетерная аблация сердца, имплантация внутрисердечных устройств [4, 5]. Кроме того, ПКТС встречается при закрытых травмах грудной клетки. Несмотря на широкую распространенность, механизмы развития ПКТС до сих пор мало изучены. Вероятно, поэтому согласованные алгоритмы диагностики и прогнозирования данного осложнения на сегодняшний день отсутствуют.

Существует гипотеза, что хирургическая травма и экстракорпоральное кровообращение приводят к появлению большого количества антигенов, тесно связанных с развитием аутоиммунного и/или аутовоспалительного процесса. Вместе с тем, выраженность системного воспалительного процесса определяется не только объемом травматического повреждения перикардиальных и плевральных структур, но, прежде всего, адаптивными возможностями иммунной системы пациента и наличием у него генетической предрасположенности. Мониторинг степени тяжести системного воспалительного ответа осуществляется путем определения сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ), синтез которого контролируется интерлейкином-6 (IL-6) и фактором некроза опухоли α (TNF- α).

В связи с этим особый интерес представляет работа, цель которой оценить предиктивное значение исследования полиморфных вариантов гена интерлейкина-6 IL-6 у больных с ПКТС при операциях на открытом сердце.

Материал и методы

Проведено обследование 200 пациентов, оперированных в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Основную группу составили 116 пациентов с ПКТС после коронарного шунтирования (n=77) и реконструктивных операциях на клапанах (n=39). В контрольную группу вошли 84 пациента, у которых после коронарного шунтирования не зарегистрировано развития ПКТС (табл. 1). Исследова-

ние проведено в соответствии принципами Хельсинской Декларации. Все пациенты перед включением в исследование подписали письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Центра.

Концентрация прокальцитонина в плазме крови оценивалась с помощью высокочувствительного иммунолюминометрического метода исследования РСТ KRYPTOR на автоматическом иммуноферментном анализаторе с применением технологии TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission). Активность аденозиндезаминазы (АДА) и 2-деоксиаденозиндезаминазы (2-deoAДА) в выпотной жидкости и сыворотке крови определяли с помощью колориметрического метода. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной/перикардиальной жидкости и сыворотке крови, а также уровень общего белка и альбуминов оценивали с помощью стандартных наборов компании Roche Diagnostics GmbH на биохимическом анализаторе Hitachi 902.

Вирусный геном вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса и аденовируса в выпотной жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции (PCR), энтеровируса — PCR после обратной транскрипции с помощью наборов "АмплиСенс" (ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Метод плавления с высоким разрешением (HRM) использован для выявления полиморфизмов в промоторной области гена *IL-6*. С этой цель выбран участок промоторной области от минус 147 до минус 625, который содержит не только 3 уже известных полиморфизма, но также А и Т богатые участки с вариабельной длиной. Для идентификации релевантных полиморфизмов исследуемый участок амплифицировался как совокупность перекрывающихся РСР продуктов, размером не более 200 п.о., что позволяло провести анализ HRM. Оригинальная панель праймеров разработана для амплификации выбранных фрагментов и синтезирована в ЗАО НПФ "Литех". Для подтверждения выявленных полиморфизмов гена IL-6 выполнено секвенирование ДНК с помощью капиллярного анализатора ABI PRISM® (Applied Biosystems, Германия). В случае гетерозиготы анализ хроматограммы показывал присутствие пиков, соответствующих двум нуклеотидам (рис. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 7.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М) и арифметической ошибки (m), а также количества признаков в группе (n). Достовер-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Больные с ПКТС n=116 M±m	Больные без ПКТС n=84 M±m
Возраст, лет	57,8±1,1*	60,9±0,9
Мужчины : женщины, %	69:31	77 : 23
Курение, %	24,1	35,7
EuroSCORE, %	6,6±0,6	6,2±0,8
ИБС, %	73,3*	100
Индекс коронарной обструкции, %	103,5±10,7	109,8±9,0
Хроническая ревматическая болезнь сердца, %	18,1	0
Врожденные пороки сердца, %	6,03	0
Дегенеративные пороки клапанов сердца, %	11,2	0
Артериальная гипертензия, %	78,5*	92,9
Легочная гипертензия, %	31,9*	11,9
XCH II-III ΦK, %	62,9	69,1

Примечание: * — р <0,05, достоверность различий.

Сокращения: EuroSCORE — школа оценки риска при кардиохирургических вмешательствах, ИБС — ишемическая болезнь сердца, XCH — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

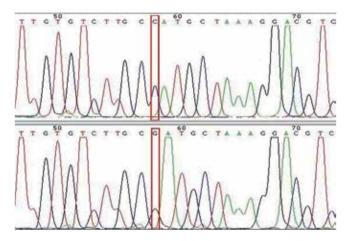


Рис. 1. Хроматограмма последовательности нуклеотидов.

ными считались различия с вероятностью справедливости нулевой гипотезы (p), не превышающей 0,05. Для выявления связи между количественными переменными использовали непараметрический ранговый критерий Спирмена. Для выявления связей между качественными показателями использован критерий χ^2 по Пирсону. Для оценки независимого влияния качественных факторов на количественные показатели использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты

Анализ плевральной и/или перикардиальной жидкости у пациентов с ПКТС по данным абсолютных и относительных по сравнению с сывороткой крови значений ЛДГ свидетельствовал в пользу экссудативного характера выпота. Вместе с тем, анализ общего белка в выпотной жидкости у 15% пациентов с ранним ПКТС указывал на наличие транссудата. Применение относительных показателей, предложенных Roth BJ, позволило повысить диагностическую ценность исследования и выявить транссудат у 32% больных с ранним плевральныым выпотом, который развился в рамках ПКТС (табл. 2).

Под влиянием неспецифического воспаления, возникающего на ранних стадиях повреждения перикарда, происходит усиление процессов фильтрации жидкости париетальным листком плевры и/или перикарда, что приводит к формированию транссудата при ПКТС. Подтверждением данного факта служит выявленная нами ассоциация между содержанием альбуминов в плевральной/перикардиальной жидкости и маркерами системного воспалительного ответа при операциях на открытом сердце (r=-0,517; p=0,01).

При исследовании клеточного состава выпотной жидкости отмечен повышенный уровень лейкоцитов, преимущественно лимфоцитов (>90%). Важной характеристикой иммуновоспалительного процесса с преобладанием Т-лимфоцитарных реакций попрежнему остается активность АДА. При ПКТС активность АДА в сыворотке крови составила $11,75\pm5,01$ Ед/л, тогда как в плевральной и/или перикардиальной жидкости — $12,2\pm4,21$ Ед/л. В пользу представления о формировании системной воспалительной реакции при ПКТС свидетельствует также выявленное нами повышение уровня прокальцитонина как в сроки, характерные для раннего ПКТС (<7 сут.), так и в более поздние сроки (>8 сут.): 0.18 ± 0.04 нг/мл и 0.22 ± 0.12 нг/мл по сравнению с 0.05 ± 0.01 нг/мл в контрольной группе, p=0.026,

Таблица 2

Характеристика выпотной жидкости при ПКТС

Показатели	Экссудат	Транссудат
Общий белок в сыворотке крови, г/л	64,15±8,3	64,7±10,4
Альбумины в сыворотке крови, г/л	32,4±6,6	34,2±4,8
Общий белок в плевральной/перикардиальной жидкости, г/л	34,8±6,5	27,7±6,9*
Альбумины в плевральной/перикардиальной жидкости, г/л	22,3±4,4	14,5±3,9*
Альбумино-глобулиновый коэффициент в плевральной/перикардиальной жидкости	2,7±2,5	1,6±1,4
Соотношение общего белка в плевральной/перикардиальной жидкости и сыворотке крови	0,55±0,11	0,43±0,09*
Соотношение альбуминов в плевральной/перикардиальной жидкости и сыворотке крови	0,70±0,16	0,42±0,09*
Градиент альбуминов в сыворотке крови и плевральной/перикардиальной жидкости, г/л	10,2±5,8	19,7±3,6*
Активность ЛДГ в сыворотке крови, Ед/л	601,2±156,1	715,8±218,8
Активность ЛДГ в выпотной жидкости, Ед/л	1193±844	1124±558
Отношение ЛДГ в плевральной/перикардиальной жидкости и сыворотке крови	1,85±1,0	1,82±1,0
Лейкоциты в плевральной/перикардиальной жидкости, $10^3/л$	1,2±1,09	1,3±1,4
Активность аденозиндезаминазы в плевральной/ перикардиальной жидкости, Ед/л	13,8±4,7	12,4±2,97
Активность 2-деоксиаденозиндезаминазы в плевральной/ перикардиальной жидкости, Ед/л	5,8±2,5	4,99±1,4
Соотношение 2-deoAДA к АДА	0,41±0,068	0,40±0,078

Примечание: * — p<0.01, достоверность различий.

Сокращения: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АДА — аденозиндезаминаза, 2-deoAДА — 2-деоксиаденозиндезаминаза.

Таблица 3 Распределение генотипов и частоты встречаемости аллелей гена *IL-6* у обследованных пациентов

Группы Количество пациенто		ациентов	Генотип гена <i>IL-6</i>			Частота встречаемости аллеля, %	
			GG	GC	CC	G	С
Ранний ПКТС	n	73	17	41	15	32,08	38,1
	%	100	23,3	56,2	20,5		
Поздний ПКТС	n	44	16	21	7	30,2	19,05
	%	100	36,4	47,7	15,9		
Пациенты без ПКТС	n	83	20	45	18	37,72	42,85
	%	100	24,1	54,2	21,7		

Сокращение: ПКТС — постперикардиотомный синдром.

а также повышение уровня СРБ: $66,2\pm8,1$ мг/л и $66,7\pm12,2$ мг/л против $38,8\pm14,5$ мг/л, соответственно, p=0,038. Установлена связь между концентрацией прокальцитонина и величиной соотношения 2-deoAДА к АДА в выпотной жидкости (r=0,62; p<0,05). Кроме того, уровень прокальцитонина в плазме крови у больных с ПКТС коррелировал с периферическим лейкоцитозом (r=0,31; p<0,05) и уровнем СРБ (r=0,408; p<0,01), а также с уровнем ЛДГ в сыворотке крови (r=0,41; p=0,01).

Исследование выпотной жидкости у больных ПКТС на наличие вирусного генома позволило выявить энтеровирус у 12% пациентов, вирус Эпштейна-Барр — у 10%, у трёх пациентов зарегистрировано носительство обоих вирусов. Положительный серологический тест на гепатит С выявлен у двух пациентов. В позднем послеоперационном периоде носительство вирусной инфекции было тесно связано с увеличением риска образования большого выпота в полости перикарда и/или плевры (χ^2 =8,9; p=0,01),

тогда как в раннем послеоперационным периоде сопровождалось более частыми респираторными осложнениями (χ^2 =4,8; p<0,05). У тех больных, у которых при обследовании выявлено вирусоносительство, в послеоперационном периоде отмечен более высокий уровень лейкоцитов (13,2±1,7x10³/л по сравнению с группой больных без вирусного генома 8,6±0,6x10³/л; p<0,01) и СРБ (105,8±14,8 мг/л и 67,6±5,97 мг/л, соответственно, p<0,05) в периферической крови. Существует мнение, что латентная вирусная инфекция может потенцировать возникновение системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде, а также способствовать развитию респираторных осложнений.

В ходе сканирования мутаций в промоторной зоне 500 bp IL-6 у обследованных нами больных ПКТС выявлен полиморфизм -174G>C, распределение генотипов которого достоверно не различалось в исследуемых подгруппах с и без ПКТС (табл. 3). Показано, что носительство генотипа -174GG тесно

связано с уровнем повышения СРБ (192,8 \pm 50,7 мг/л против 85,2 \pm 10,3 мг/л у пациентов -174СС генотипом, p<0,05), частотой развития послеоперационных инфекционных осложнений (52,2% против 10,5%, соответственно, p<0,05) и более поздним развитием ПКТС (9,7 \pm 6 дней против 5 \pm 3,5 дней, соответственно, p=0,017).

Ранее установлена ассоциация полиморфизма гена IL-6-572G>C с риском развития ишемической болезни сердца, а генотип 174CC IL-6 рассматривался в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [6, 7]. Анализ частоты встречаемости генотипов и распределения аллелей гена IL-6 не выявил достоверных связей с показателем коронарной обструкции по шкале Gensini. Однако у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии преобладала аллель G (χ^2 =4,5; p=0,04).

Обсуждение

Возникновение системного воспаления в послеоперационном периоде определяется объемом кардиохирургического вмешательства, длительностью периода искусственного кровообращения и аноксии. Эти параметры также влияют на продолжительность системной воспалительной реакции организма. В качестве пусковых механизмов, способствующих формированию системного воспаления, следует рассматривать прямую травматизацию листков перикарда, травматическое, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, а также активацию компонентов крови при контакте с аппаратом искусственного кровообращения и высвобождение эндотоксинов вследствие транслокации бактериальной флоры кишечника во время операции [8]. Кроме того, в первые часы послеоперационного периода существует высокая вероятность кровотечения в полость перикарда, что также служит пусковым механизмом воспалительного процесса [9]. Действие повреждающих факторов приводит к активации иммунокомпетентных клеток, а также высвобождению медиаторов воспаления в системный кровоток, что способствует развитию местных и системных воспалительных реакций. Поступление в системный кровоток многочисленных провоспалительных цито- и хемокинов усиливает сосудистую проницаемость и нарушает процессы реабсорбции. Соприкосновение клеточных элементов крови с поверхностью аппарата искусственного кровообращения, ишемические в периоде аноксии и реперфузионные после снятия зажима с аорты повреждения кардиомиоцитов служат дополнительной причиной повышения уровня провоспалительных цитокинов. По мнению большинства исследователей, листки плевры вовлекаются вторично по отношению к воспалительному процессу в перикардиальной зоне.

Воспаление, возникающее как следствие повреждения органов и тканей, всегда сопровождается продукцией провоспалительных цито- и хемокинов, определение которых позволяет говорить о характере патологического процесса и степени его тяжести. Большинство из этих биологически активных веществ не являются специфичными. Вместе с тем, показано, что высокий дооперационный уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-1β, IL-12р70, TNF-α, и противовоспалительного цитокина IL-10, ассоциирован с развитием ПКТС [10]. Кроме того, IL-6 обладает высокой прогностической ценностью в отношении 30-дневной и общей смертности больных после кардиохирургического вмешательства [11].

IL-6 играет значительную роль в патогенезе системного воспалительного ответа. В настоящее время описаны три полиморфизма гена *IL-6* (-572G>C, -597G>A и -174G>C), которые могут влиять на продукцию провоспалительного цитокина [6]. Существуют данные о связи полиморфизма прововоспалительных цитокинов с риском послеоперационного инфаркта миокарда, тяжестью медионекроза, нарушениями ритма сердца, острого нарушения мозгового кровообращения после кардиохирургического вмешательства, а также с выраженностью системного воспаления и частотой развития септических осложнений. Известно, что полиморфизм гена IL-6 в промоторной зоне -174G>C, который описан в настоящем исследовании, ассоциируется с повышенным уровнем IL-6 в периферической крови у пациентов после кардиохирургических операций. Вместе с тем, частота развития ПКТС в проводимом нами исследовании у пациентов с генотипами -174GC, -174GG и -174СС не различалась, что, вероятно, связано с ограниченным числом пациентов в исследуемой выборке. Однако у пациентов с генотипом -174GG зарегистрированы более высокий уровень СРБ, более частое развитие системного воспалительного ответа и повышенный риск инфекционных осложнений. Следует также отметить, что перикардиальный выпот у пациентов с генотипом -174GG ПКТС формировался в более поздние сроки после операции.

Эти данные говорят о том, что ранний и поздний ПКТС различаются по своим патофизиологическим механизмам. Наиболее популярной в последние десятилетия была иммунная теория патогенеза позднего ПКТС. В пользу этой теории свидетельствует повышение титра антител к сократительным белкам кардиомиоцитов перед вмешательством и в послеоперационном периоде, наличие латентного периода между повреждением тканей и развитием клинических проявлений, эффективность иммуносупрессивной терапии и появление рецидивов (до 2% всех клинических случаев) при ее отмене, а также невысокая частота выявления вирусного генома в перикардиальной

жидкости как самостоятельной причины развития ПКТС [12]. Вместе с тем, четкой связи между объемом повреждения тканей в ходе операции и уровнем специфических миокардиальных аутоантител на сегодняшний день не установлено. Не получено и убедительных данных в пользу аутовоспалительной природы ПКТС, за исключением превентивной эффективности колхицина. Напротив, показано, что снижение уровня интерлейкина-8, источником которого служат клетки врожденного иммунитета: нейтрофилы и макрофаги, ассоциировано с риском развития ПКТС [10], а мутации в гене МЕFV (MEDITERRANEAN FEVER), который кодирует белок пирина, участвующего в регуляции процессов апоптоза и воспаления, несут в основном защитную функцию [13].

Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе воспалительного и аутоиммунного процессов формирования плеврального и/или перикардиального выпота в послеоперационном периоде, может существенно повлиять на терапевтическую тактику ведения пациентов. В настоящее время проведены масштабные исследования по изучению превентивного лечения пациентов кардиохирургического профиля с использованием препаратов с противовоспалительным действием, оказывающих влияние на различные этапы формирования ПКТС.

Вместе с тем, достоверных данных об эффективности назначения стероидных препаратов (дексаметазон в дозе 1 мг/кг) в предоперационном периоде не получено [2, 14]. Наряду с этим, назначение колхицина приводило к снижению вероятности развития рецидивирующего перикардита в послеоперационном периоде [1, 9]. Появившиеся в последние годы публикации об эффективности биологических препаратов, блокирующих интерлейкин-1 или его рецепторы у больных с рецидивирующем перикардитом, открывают новые перспективы для подобных исследований у больных с ПКТС [1, 8, 9].

Заключение

В заключение следует отметить, что развитие ПКТС при операциях на открытом сердце обусловлено многочисленными факторами, среди которых полиморфные варианты гена IL-6 не имеют предиктивного значения. Однако наличие генотипа -174GG гена IL-6 ассоциировано с более выраженными клиническими проявлениями системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах.

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

Литература/References

- Van Osch D, Nathoe HM, Jacob KA, et al. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: a systematic review. Eur J Clin Invest. 2017;47:456-467 doi:10.1111/ eci.12764.
- Wamboldt R, Bisleri G, Glover B, et al. Primary prevention of post-pericardiotomy syndrome using corticosteroids: a systematic review. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16:405-12. doi:10.1080/14779072.2018.1475231.
- Lehto J, Kiviniemi TO, Gunn J, et al. Occurrence of postpericardiotomy syndrome admissions: A population-based registry study. Ann Med. 2015;48:1-6. doi:10.3109/078 53890.2015.1122223.
- Tamarappoo BK, Klein AL. Post-pericardiotomy Syndrome. Curr Cardiol Rep. 2016;18:116. doi:10.1007/s11886-016-0791-0.
- Bucekova E, Simkova I, Hulman M. Postpericardiotomy syndrome post-cardiac injury syndrome. Bratisl Lek Listy. 2012;113:481-5. doi:10.4149/BLL 2012 106.
- Zhang T, Wang Zh, Xiao W. A meta-analysis of interleukin-6 -572G>C polymorphism and coronary heart disease susceptibility. Cardiology Journal. 2017;24:107-110. doi:10.5603/ CJ.2017.0008.
- Reichert S, Schlitt A, Benten A-Ch, et al. The interleukin 6 c.-174 CC genotype is a predictor for new cardiovascular events in patients with coronary heart disease within three years follow-up. Cytokine. 2016;83;136-8. doi:10.1016/j.cyto.2016.04.011.

- Alraies MC, AlJaroudi W, Shabrang C, et al. Clinical features associated with adverse events in patients with post-pericardiotomy syndrome following cardiac surgery. Am J Cardiol. 2014;114:1426-30. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.078.
- Xu B, Harb SC, Cremer PC. New Insights into Pericarditis: Mechanisms of Injury and Therapeutic Targets. Curr Cardiol Rep. 2017;19:60. doi:10.1007/s11886-017-0866-6.
- Jaworska-Wilczyńska M, Magalska A, Piwocka K, et al. Low interleukin-8 level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome. PLoS One. 2014;9:e108822. doi:10.1371/journal.pone.0108822.
- Brocca A, Virzi GM, de Cal M, et al. Elevated Levels of Procalcitonin and Interleukin-6 are Linked with Postoperative Complications in Cardiac Surgery. Scand J Surg. 2017;106:318-24. doi:10.1177/1457496916683096.
- Schichter-Konfino V, Vadasz Z, Toubi E. Recurrent Pericarditis: An Autoinflammatory Disease? Isr Med Assoc J. 2015:17:783-4.
- Dechtman ID, Grossman C, Shinar Y, et al. Carriage of Mediterranean Fever (MEFV) Mutations in Patients with Postpericardiotomy Syndrome (PPS). Isr Med Assoc J. 2017;19:562-5.
- Agarwal ShK, Vallurupalli S, Uretsky BF, et al. Effectiveness of colchicine for the prevention of recurrent pericarditis and post-pericardiotomy syndrome: an updated meta-analysis of randomized clinical data. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy. 2015;1:117-25. doi:10.1093/ehjcvp/pvv001.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-28-34 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом

Чесникова А. И., Пащенко Е. В., Терентьев В. Π ., Кудинов В. И.

Цель. Оценить диагностическую значимость критериев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и изучить особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тиреотоксикозом.

Материал и методы. Обследовали 131 пациента в возрасте 45-65 лет, с ИБС, XCH и/или тиреотоксикозом. Оценивали клиническое состояние больных и толерантность к физической нагрузке, определяли уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NТproBNP), выполняли Холтеровское мониторирование электрокардиограммы и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с допплерографией.

Результаты. У пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом чаще, чем у больных с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза, определялись нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия), более выраженный вегетативный дисбаланс с преобладанием активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Выявлен повышенный уровень NT-proBNP (>125 пг/мл) как у пациентов с XCH, так и у пациентов с тиреотоксикозом, независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрация NT-proBNP у больных с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН превышала пороговое значение в 2,8 раза (р=0,001). Наиболее высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ИБС, XCH и тиреотоксикозом обусловлен влиянием на его секрецию не только ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), но и гиперфункции щитовидной железы. Определено более высокое пороговое значение NT-proBNP (по результатам данного исследования — 556.4 пг/мл) для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом. При анализе параметров ЭхоКГ у больных с ИБС. ХСН и тиреотоксикозом выявлены достоверно более низкие значения линейных и объемных показателей ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ І типа в 100% случаев, промежуточный тип фракции выброса ЛЖ (48%), более частая встречаемость концентрической гипертрофии ЛЖ (84% случаев).

Заключение. Для диагностики CH у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом необходимо учитывать особенности клинической картины, показателей вариабельности сердечного ритма, ремоделирования ЛЖ, использовать более высокий пороговый уровень NT-proBNP.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксикоз, вегетативный дисбаланс, пороговый уровень NT-proBNP, ремоделирование левого желудочка.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²ГБУ РО Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Пащенко Е. В.* — врач-эндокринолог, приемное отделение, ORCID: 0000-0003-2754-3382, Терентьев В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-3607-5832, Кудинов В. И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-2132-988X.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, XCH — хроническая сердечная недостаточность, Φ K — функциональный класс, $TT\Gamma$ — тиреотропный гормон, Φ B ЛЖфакция выброса левого желудочка, $A\Gamma$ — артериальная гипертензия, IMT — индекс массы тела, IMT — окружность талии, IMT — частота сердечных сокращений, IMT — икала оценки клинического состояния, IMT — IMT N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, IMT — сердечно-сосудистые заболевания, IMT — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, IMT — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 05.03.2019 Рецензия получена 19.04.2019 Принята к публикации 26.04.2019



Для цитирования: Чесникова А.И., Пащенко Е.В., Терентьев В.П., Кудинов В.И. Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):28–34 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-28-34

Clinical, pathogenetic, and diagnostic features of heart failure in patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis

Chesnikova A. I., Pashchenko E. V., Terentyev V. P., Kudinov V. I.

Aim. To assess the diagnostic significance of chronic heart failure (CHF) criteria and to study the features of structural and functional remodeling of the left heart in patients with coronary artery disease (CAD) and thyrotoxicosis.

Material and methods. We examined 131 patients aged 45-65 years with CAD, CHF and/or thyrotoxicosis. The clinical state of patients, exercise tolerance, NT-proBNP level were evaluated. Holter ECG monitoring and Doppler echocardiography (echo) were performed.

Results. Heart rhythm disturbances (atrial fibrillation, sinus tachycardia, supraventricular extrasystole), more severe vegetative imbalance with sympathetic predominance in patients with CAD, CHF and thyrotoxicosis were determined more

often than in patients with CAD and CHF without thyrotoxicosis. Elevated levels of NT-proBNP (more than 125 pg/ml) were found in both patients with CHF and patients with thyrotoxicosis, regardless of the presence of cardiovascular disease. NT-proBNP levels in patients with CAD and thyrotoxicosis without CHF has exceeded the threshold value of 2,8 times (p=0,001). The highest level of NT-proBNP was found in patients with CAD, CHF and thyrotoxicosis. A higher threshold value of NT-proBNP (556,4 pg/ml according to the results of this study) in HFpEF and HFmrEF patients with CAD and thyrotoxicosis was determined. Analysis of echo parameters in patients with CAD, CHF and thyrotoxicosis revealed significantly lower values of linear and volumetric LV parameters, type I LV diastolic dysfunction

(100%), HFmrEF (48%), more frequent occurrence of LV concentric hypertrophy (84%).

Conclusion. For HF diagnosis in patients with CAD and thyrotoxicosis, it is necessary to take into account the clinical features, heart rate variability, LV remodeling, as well as to use a higher threshold level of NT-proBNP.

Key words: chronic heart failure, coronary artery disease, thyrotoxicosis, vegetative imbalance, threshold level of NT-proBNP, left ventricular remodeling.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Pashchenko E. V. ORCID: 0000-0003-2754-3382, Terentyev V. P. ORCID: 0000-0003-3607-5832, Kudinov V. I. ORCID: 0000-0002-2132-988X.

Received: 05.03.2019 Revision Received: 19.04.2019 Accepted: 26.04.2019

For citation: Chesnikova A.I., Pashchenko E.V., Terentyev V.P., Kudinov V.I. Clinical, pathogenetic, and diagnostic features of heart failure in patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):28–34. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-28-34

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации составляет 7-10%, причем в последние годы увеличивается число пациентов с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В связи с этим в современных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, помимо оценки клинических симптомов и признаков, выполнения эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), большое внимание уделяется определению концентрации натрийуретических пептидов (НУП) [1-6]. Вместе с тем, результаты ряда исследований указывают на то, что при повышенной секреции тиреоидных гормонов также отмечается увеличение концентрации натрийуретических пептидов (НУП). По имеющимся в доступной литературе данным нет единого мнения, повышается ли уровень НУП в ответ на структурнофункциональные изменения миокарда при гиперфункции щитовидной железы, или тиреоидные гормоны оказывают прямое стимулирующее действие на секрецию НУП [7-10]. Частота встречаемости тиреотоксикоза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных пожилого возраста определяет необходимость изучения особенностей диагностики сердечной недостаточности у полиморбидных пациентов с гиперфункцией щитовидной железы [11].

Цель исследования: оценить диагностическую значимость критериев XCH и изучить особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тиреотоксикозом.

Материал и методы

В открытое сравнительное клиническое исследование включили 131 пациента (средний возраст $58,3\pm5,6$ лет), которых распределили в 4 группы: основную — 30 пациентов с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II-III функционального класса (ФК) и 3 группы сравнения (1 группа — 35 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, без патологии щитовидной железы; 2 группа — 35 пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ; 3 группа — 31 пациент с тиреотоксикозом и ИБС, без

клинических симптомов и признаков XCH). Группу контроля составили 15 человек без признаков CC3 и патологии щитовидной железы. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Во 2, 3 и основную группы включили пациентов с манифестным тиреотоксикозом на фоне диффузного токсического зоба или узлового/многоузлового зоба с функциональной автономией. Все пациенты с ИБС имели II-III ФК стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС, ХСН и тиреотоксикоза проводились в соответствии с современными рекомендациями [1, 2, 12, 13].

Для оценки клинических симптомов и признаков ХСН применяли шкалу оценки клинического состояния (ШОКС), толерантность к физической нагрузке оценивали по данным теста 6-минутной ходьбы (6MTX). Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью реагентов (Biomedica, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе "Лазурит" (Дайнекс Технолоджис, США). Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) вы-полняли с использованием носимого восьмиканального кардиомонитора "Кардиотехника-04" (ЗАО "Инкарт", г. Санкт-Петербург), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на ультразвуковом аппарате МуLab70 ("Esaote", Италия) в В и М режимах, импульсно-волновом допплеровском режиме.

Все исследования были выполнены до назначения тиреостатической терапии.

Критерии исключения из исследования: гемодинамически значимые пороки сердца; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью <6 мес.; нестабильная стенокардия; тяжелая патология печени, почек; наличие искусственного водителя ритма; воспалительные и инфекционные заболевания; злокачественные новообразования; другие заболевания щитовидной железы, в том числе ятрогенный тиреотоксикоз.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской

Таблица 1 Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (M±SD; Me [Q,;Q,])

Показатели	Группы сравнения	Основная группа		
	1 группа	2 группа	3 группа	
Возраст, годы	57,6±2,73	45,4±3,5 [†]	59,12±3,14 [§]	59,23±3,81 [§]
Мужчины/женщины, %	42,9/57,1	37,1/62,9	41,9/58,1	43,3/56,7
ИМТ, кг/м ²	27,02 [25,4;28,8]	23,9 [22,3;27,1]	27,0 [26,0;28,9]§	26,8 [26,4;29,2]
АГ, %	65,7	71,4	80,6	93,3
ЧСС, уд./мин	74,5 [71;76]	95 [90;104] [†]	96 [91;106] [†]	94 [89;102] [†]
Длительность АГ, годы	4,1±0,32	симптоматическая	3,16±0,64	4,28±0,53
Длительность ИБС, годы	5,6±0,68	-	4,28±0,92	5,4±1,1
Длительность тиреотоксикоза, мес.	-	2,62±0,36	2,69±0,25	6,8±0,47 [§]
ТТГ, мМЕ/л	2,13 [1,64;2,57]	0,01 [0,00;0,02] [†]	0,02 [0,01;0,02] [†]	0,01 [0,00;0,04] [†]
св.Т4, пмоль/л	12,8 [11,6;13,8]	35,8 [29,4;44,2] [†]	42,5 [37,3;56,7] [†]	41,2 [35,5;48,6)] [†]
св.Т3, пмоль/л	3,85 [3,4;4,5]	12,45 [9,8;27,3] [†]	11,2 [9,8;13,6] [†]	15,2 [11,6;18,6] [†]

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p<0,0085); при сравнении попарно: † — p<0,05 с 1-й группой, $^{\$}$ — p<0,05 со 2-й группой, $^{\parallel}$ — p<0.05 с 3-й группой.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, св.Т4 — свободный тироксин, св.Т3 — свободный трийодтиронин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Декларации. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Определяли при нормальном распределении количественных признаков — среднее и стандартное отклонение (M±SD), при ненормальном распределении — медиану и квартили (Me [LQ; UQ]). Проверку на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными величинами (%), сравнивали по критерию хи-квадрат Пирсона. Достоверность различий независимых величин между несколькими группами определяли по критерию Краскелла-Уоллиса, учитывая количество групп, достоверным считали р<0,0085. Попарное сравнение групп выполняли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Новое пороговое значение NT-proBNP рассчитывали с помощью ROC-анализа. Различия величин при попарном сравнении, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты

Оценка клинических симптомов ХСН по шкале ШОКС не выявила достоверных различий между пациентами основной и 1 группы сравнения (с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы), однако толерантность к физической нагрузке у пациентов основной группы была достоверно ниже — на 15,4% (p=0,01).

Анализ результатов XM ЭКГ показал, что у пациентов основной группы чаще, чем у больных 1 группы, выявлялись нарушения ритма сердца (HPC): фибрилляция предсердий (32% vs 20%, p=0,01), синусовая тахикардия (36% vs 22%, p=0,01), наджелудочковая экстрасистолия (31% vs 18%, соответственно, p=0,01).

Наиболее высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) за сутки отмечена во 2 группе пациентов: на 43,2% выше, чем у пациентов основной группы (р=0,0002), на 60,7% выше, чем у больных 1 группы (р=0,0001) (табл. 2). У пациентов основной группы выявлено наименьшее значение медианы циркалного индекса (ЦИ), отсутствие значимого урежения ЧСС в ночные часы. Оценивая параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР), у пациентов основной группы выявили наиболее низкие значения временных показателей — SDNN, rMSSD, pNN50 (p<0,05), наименьшее значение общей мощности спектра — TP (p < 0.05), особенно за счет снижения НГ (p<0,05), и наиболее высокое соотношение LF/HF по сравнению с результатом в 1, 2 и 3 группах сравнения (р<0,05), что свидетельствует о снижении активности парасимпатического звена и гиперактивации симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС).

У пациентов основной группы установлены достоверные корреляционные связи: между уровнем св. Т4 и показателем HF, характеризующим снижение парасимпатической активности на фоне сопутствующего тиреотоксикоза (r=-0,41, p=0,045); между уровнем NT-proBNP и данными ШОКС (r=0,39; p=0,001) и 6MTX (r=-0,45; p=0,001).

Анализ параметров ЭхоКГ позволил выявить у пациентов основной группы достоверно более низкие значения линейных и объемных показателей ЛЖ

Таблица 2

Показатели ХМ ЭКГ у пациентов исследуемых групп (Ме [Q:Q])

Показатели Группа контроля		Группы сравнения	Основная группа		
		1 группа	2 группа	3 группа	
Макс ЧСС сутки, (уд./мин)	102,5 [97,5;109]	98 [93;108]	157,5 [134;172] ^{*†}	134 [118;156]* [†]	110 [92;142] ^{†§}
Макс ЧСС ночь, (уд./мин)	71 [68;74,5]	88 [82;94]	125 [106;132]* [†]	108 [100;113]* [†]	100 [86;115]* [§]
ЦИ	1,3 [1,3;1,3]	1,15 [1,1;1,18]*	1,2 [1,1;1,3]	1,18 [1,07;1,35]*	1,08 [1,03;1,16]*\$
SDNN (mc)	150,5 [149;157]	124 [102;141]*	139,5 [132;149]* [†]	132 [128;138]*	105 [99;109]* ^{†§}
rMSSD (mc)	48,5 [46,5;54,0]	33 [26;38]*	32 [30;34]*	26 [24;28]* [§]	21 [19;23]* ^{†§}
pNN50 (%)	6,0 [4,0;9,0]	4,0 [3,0;5,0]*	8,0 [6,0;10,0] [†]	7,0 [4,0;9,0] [†]	2,0 [1,0;2,0]* ^{†§}
TP (mc ²)	2119,5 [2111,5;2126]	1656 [1637;1666]*	2150 [2129;2182] [†]	1783 [1773;1797]* [§]	1311 [1296;1352]* ^{†§}
VLF (mc ²)	795,5 [790;804]	1120 [1098;1139]*	958 [932;998]* [†]	893 [880; 903]* ^{†§}	893 [872;921] [†] * [§]
LF (mc ²)	644 [635;651]	320 [304;342]*	832,5 [815; 848]* [†]	609 [597; 617] ^{†§}	332 [328;341]* [§]
HF (mc ²)	676,5 [664,5;685,5]	208 [194;221]*	358,5 [345;371]* [†]	282 [278; 287]* [§]	90 [88;93]* ^{†§}
LF/HF	1,0 [0,9; 1,0]	1,53 [1,51;1,61]	2,3 [2,2; 2,4]* [†]	2,16 [2,12; 2,2]* [†]	3,69 [3,53;3,76]* ^{†§}

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (р<0,0085); при сравнении попарно: * — р<0,05 с группой контроля, [†] — р<0,05 с 1-й группой, — p<0,05 со 2-й группой, ^{||} — p<0,05 с 3-й группой.

Сокращения: HF — мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,15-0,40 Гц, LF — мощность волн низкой частоты в диапазоне 0,15-0,04 Гц, LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса, pNN50 — процент разницы между смежными NN интервалами, отличающимися более чем на 50 мс, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между смежными NN интервалами, SDNN — стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (NN), TP — общая мощность спектра в диапазоне от 0 до 0,40 Гц, VLF — мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0,04-0,0033 Гц.

Рe

	таолица З
езультаты ЭхоКГ исследования у пациентов исследуемых групп	

Показатели	Группы сравнения	Основная группа		
	1 группа	2 группа	3 группа	
ИКСО, мл/мин	43,65 [41,54;44,87]	20,42 [19,12;22,32] [†]	29,64 [27,25;32,96] ^{†§}	37,09 [35,21;40,47] ^{†§}
ИКДО, мл/мин	43,65 [41,54;44,87]	20,42 [19,12;22,32]	29,64 [27,25;32,96] [†]	37,09 [35,21;40,47] ^{†§}
ИММЛЖ, Γ/M^2	171,01 [140,18;186,54]	104,81 [87,62;119,12] [†]	137,42 [122,87;151,38] ^{†§}	169,45 [154,87;188,82] [§]
ИОТС	0,45 [0,43;0,46]	0,41 [0,38;0,42] [†]	0,45 [0,42;0,45]§	0,47 [0,46;0,50] ^{†§}
НГЛЖ, %	-	46,7	3,8 [§]	-
КРЛЖ, %	-	30	11,5 [§]	-
КГЛЖ, %	70 [§]	13,3 [†]	73,1 [§]	84 ^{†§}
ЭГЛЖ, %	30 [§]	10 [†]	11,5 [†]	16 [†]
E/A	0,72±0,02	1,21±0,01 [†]	0,98±0,01 ^{†§}	0,63±0,02 ^{†§}

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p<0,0085); при сравнении попарно: † — p<0,05 с 1-й группой, $^{\$}$ — p<0,05 со 2-й группой, $^{\parallel}$ р<0,05 с 3-й группой.

Сокращения: ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, Е/А — отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС — индекс относительной толщины стенки левого желудочка, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

(табл. 3). Так, у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом по сравнению с результатами пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы индекс конечного диастолического размера ЛЖ (ИКДР) был меньше на 10,9% (р=0,03), индексы конечного систолического (ИКСО) и диастолического (ИКДО) объемов ЛЖ — меньше на 15,03% (p=0,01) и 5,92% (p=0,03), соответственно. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп также представлены в таблице 3. Следует отметить, что у пациентов с ХСН (основной и 1 группы сравнения) выявлены два типа ремоделирования ЛЖ: концентрическая (КГЛЖ) и эксцентрическая (ЭГЛЖ) гипертрофия ЛЖ, причем

КГЛЖ достоверно чаще определялась в основной группе (84% vs 70%, p=0,03), а ЭГЛЖ - в 1 группе сравнения (16% vs 30%, p=0,01). Анализ показателей трансмитрального кровотока показал, что во 2 группе пациентов в 90% случаев определялась нормальная диастолическая функция ЛЖ, в 10% случаев — диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) І типа (замедление релаксации). У больных 3 группы ДДЛЖ І типа встречалась в 65,4% случаев. В основной группе в 100% случаев определялась ДДЛЖ І типа. В 1 группе ДДЛЖ I типа встречалась в 86,7% случаев, ДДЛЖ II типа (псевдонормализация) — в 10% случаев, ДДЛЖ III типа (рестриктивное расслабление) — в 3,3% случаев.

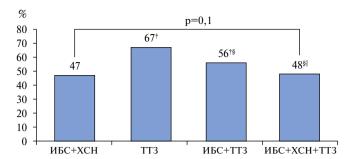


Рис. 1. Показатели фракции выброса ЛЖ у пациентов исследуемых групп. **Примечание:** при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,001); при сравнении попарно: † — p<0,05 с 1-й группой, § — p<0,05 со 2-й группой, $^{\parallel}$ — p<0,05 с 3-й группой.

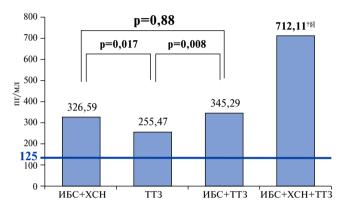


Рис. 2. Сравнительный анализ концентрации NT-proBNP у пациентов исследуемых групп.

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,001); при сравнении попарно: † — p<0,05 с 1-й группой, § — p<0,05 со 2-й группой, $^{\parallel}$ — p<0,05 с 3-й группой.

Наиболее высокий показатель ФВ ЛЖ определен у пациентов 2 группы сравнения (рис. 1). Важно отметить, что у больных основной и 1 группы значения ФВ ЛЖ достоверно не отличались (р=0,1) и соответствовали промежуточному типу ХСН, что свидетельствует о необходимости определения NT-ргоВNР для диагностики СН у полиморбидных больных с сопутствующей гиперфункцией щитовидной железы.

Сравнительный анализ концентрации NT-ргоВNР выявил повышенный уровень показателя (>125 пг/мл, согласно современным рекомендациям) во всех исследуемых группах пациентов, в том числе с тиреотоксикозом без ССЗ (рис. 2). Уровень NT-ргоВNР у больных с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН превышал пороговое значение в 2,8 раза (р=0,001), у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ — в 2,04 раза (р=0,001). Не выявлено достоверных различий между значениями NT-ргоВNР в 1 и 3 группах сравнения (р=0,88), а наиболее высокий уровень NT-ргоВNР определен у полиморбидных пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом — в 2,2 раза выше, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы (р=0,0001).

В ходе дальнейшего наблюдения, на фоне терапии с включением тиреостатиков и достижения стойкого эутиреоза, были выявлены достоверные корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP (r=-0,53; p=0,000), св.Т4 и NT-proBNP (r=0,43; p=0,001), св.Т3 и NT-proBNP (r=0,35; p=0,01).

Полученные данные позволили судить о низкой диагностической значимости рекомендованного уровня НУП для выявления ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в условиях гиперфункции ЩЖ и побудили к пересмотру порогового значения для данной категории больных.

С помощью ROC-анализа, на основании определения максимальной суммы значений диагностической чувствительности и специфичности (ДЧ+ДС), определили порог отсечения (cut-off), который составил 556,4 пг/мл [14]. Таким образом, по нашим данным, у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС при уровне NT-proBNP >556,4 пг/мл принимается решение в пользу наличия XCH с ДЧ 72%, ДС 100%, диагностической точностью 87,2% (р<0,001), тогда как значения NT-proBNP <556,4 пг/мл не позволяют подтвердить наличие XCH с помощью данного критерия. Площадь под ROC-кривой составила 0,942±0,0298 (р<0,001), что свидетельствует об отличном качестве модели, и полученный показатель можно рекомендовать к применению в клинической практике.

Обсуждение

Полученные результаты позволили выявить особенности клинической картины у пациентов с ХСН ишемического генеза при сочетании с гиперфункцией щитовидной железы. Более низкая толерантность к физической нагрузке и более частая встречаемость нарушений ритма сердца у этой категории больных обусловлены, очевидно, дополнительным влиянием тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему.

При оценке результатов спектрального и временного анализа показателей ВСР у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом выявлено более выраженное преобладание симпатического звена ВНС в регуляции ритма сердца по сравнению с показателями у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы, что свидетельствует об усилении вегетативного дисбаланса при развитии сопутствующего тиреотоксикоза. О гиперактивации симпатического звена ВНС позволяют судить и особенности суточного профиля ЧСС у пациентов основной группы: более высокие значения максимальной дневной и максимальной суточной ЧСС, а также отсутствие значимого урежения ЧСС в ночные часы, что является признаком суточного десинхроноза.

В литературе достаточно подробно описано влияние тиреоидных гормонов на структурно-функциональные показатели сердца при гиперфункции

щитовидной железы, однако сохраняет актуальность изучение особенностей ремоделирования сердца у полиморбидных больных с тиреотоксикозом [15]. В настоящем исследовании определены особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца при наличии сопутствующего тиреотоксикоза у пациентов с ХСН ишемического генеза: достоверно более низкие значения индексированных линейных и объемных параметров ЛЖ, развитие ДДЛЖ І типа в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ по сравнению с показателями у пациентов с ХСН без патологии щитовидной железы, что обусловлено влиянием избытка тиреоидных гормонов и, прежде всего, гиперактивацией симпатического звена ВНС [16].

Повышенный уровень NT-proBNP (>125 пг/мл) выявлен как у пациентов с XCH, так и у всех пациентов с тиреотоксикозом, независимо от наличия ССЗ, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований, указывающих на стимулирующий эффект избытка тиреоидных гормонов на секрецию НУП [6-10, 14, 17].

Сравнительный анализ результатов NT-ргоВNР показал отсутствие достоверной разницы между показателями у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы и у больных с ИБС и тиреотоксикозом без клинических проявлений ХСН, что позволяет думать о сопоставимом вкладе в повышение уровня НУП как ремоделирования ЛЖ при ХСН, так и гиперсекреции тиреоидных гормонов. Выявленный наиболее высокий уровень NT-ргоВNР у полиморбидных пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом, по-видимому, отражает сочетанное влияние на секрецию НУП морфо-функциональных изменений ЛЖ и гиперфункции щитовидной железы.

Полученные достоверные корреляционные связи между динамикой ТТГ и тиреоидных гормонов и концентрацией NT-proBNP на фоне терапии с включением тиреостатиков у пациентов основной группы свидетельствуют о стимулирующем влиянии гиперфункции щитовидной железы на секрецию НУП.

Кроме того, выявленные корреляционные связи между значением NT-ргоВNP и показателями ШОКС и 6МТХ, а также отсутствие достоверных различий при сравнении клинических проявлений ХСН у больных основной группы и 1 группы сравнения позволяют утверждать, что более высокий уровень NT-ргоВNP у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом обусловлен именно влиянием повышенной концентрации тиреоидных гормонов.

Важно отметить, что для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у больных с ИБС и тиреотоксикозом необходимо использовать более высокий пороговый уровень NT-proBNP, по данным настоящего исследования — 556,4 пг/мл [14]. Определение у полиморбидных пациентов с сочетанием ССЗ и гиперфункции щитовидной железы значения NTproBNP выше указанного позволит диагностировать СН (ДЧ 72%, ДС 100%). Вместе с тем результаты NTproBNP ниже рассчитанного порогового уровня не позволяют подтвердить развитие ХСН с помощью данного критерия, но и не исключают ее наличие. Повидимому, в таких случаях необходима более тщательная оценка клинических симптомов и признаков, а также структурно-функциональных параметров ЛЖ с учетом особенностей ремоделирования в условиях полиморбидности.

Заключение

Таким образом, в работе выявлены особенности клинической картины, суточного профиля ЧСС, показателей ВСР, ремоделирования ЛЖ у пациентов с СН ишемического генеза и тиреотоксикозом, рассчитан и предложен новый пороговый уровень NT-ргоВNР для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у полиморбидных пациентов с гиперфункцией ЩЖ, что позволит оптимизировать ведение таких больных и улучшить прогноз.

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

Литература/References

- Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT, at al. Clinical recommendations. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(S6):1-164. (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):1-164. doi:10.18087/cardio. 2475.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, at al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).
 Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: Independent registry ORAKUL. Kardiologiya. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Аругюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21. doi:10.18565/ cardio.2015.5.12-21.
- Aliyeva AM, Nikitin IG, Starodubova AV, at al., Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. Lechebnoe delo (Medical Care, Russian journal). 2016;3:78-84. (In Russ.) Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В., и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. Лечебное дело. 2016;3:78-84.
- Arutyunov GP, Arutyunov AG, Volkova AL. Study evaluating the impact of a combination of inotropic support and heart rate monitoring on prognosis and stabilization rate in patients with decompensated chronic heart failure (legion). Terapevticheskii Arkhiv. 2010;82(3):47-52. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Волкова А.Л.

- Исследование по оценке влияния комбинации инотропной поддержки и контроля частоты сердечных сокращений на прогноз и скорость стабилизации больных с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации. Терапевтический архив. 2010:82(3):47-52.
- Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. Endokrynol Pol. 2011;62(6):523-8.
- Kato K., Murakami H. et al. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. Endocrine Journal. 2009;56(1):17-27. doi:10.1507/endocri.k08e-145.
- Tarbeyeva NS, Smirnova EN. An integrated approach in detecting cardiovascular dysfunction in patients with thyrotoxicosis. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;3.
 (In Russ.) Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н. Комплексный подход в выявлении кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом. Современные проблемы наукии образования. 2015;3. http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851.
- Kishida C, Naito R, Kasuya H, et al. A Case of Heart Failure with Hyperthyroidism Demonstrating Discrepancy between the Clinical Course and B-type Natriuretic Peptide Levels. Internal Medicine. 2018;57(12):1747-9. doi:10.2169/internalmedicine.0118-17.
- Hernando VU, Eliana MS. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. Endocrinol Metab Synd. 2015;4:166. doi:10.4172/2161-1017.1000166.
- 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296.
- 13. Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VEh, et al. Federal clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of toxic goiter. Clinical and experimental thyroidology. 2014;10(3):8-19. (In Russ.) Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014;10(3):8-19. doi:10.14341/ket201438-19.

- 14. Pashchenko EV, Chesnikova AI, Kudinov VI, et al. Calculation of the cut-off and evaluation of the dynamics of natriuretic peptide for optimization the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure. Medical Herald of the South of Russia. 2018;9(4):73-80. (In Russ.) Пащенко Е. В., Чесникова А. И., Кудинов В. И., и др. Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(4):73-80. doi:10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80.
- Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol. 2012;167(5):609-18. doi:10.1530/EJE-12-0627.
- 16. Pashchenko EV, Chesnikova AI, Terentyev VP, et al. Structural and functional features of left ventricle in patients with heart failure, coronary heart disease and thyrotoxicosis. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018;25(4):68-74. (In Russ.) Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., и др. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(4):68-74. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-4-68-74.
- 17. Pashchenko EV, Chesnikova AI, Kudinov VI, et al. Clinical significance of determining the level of the brain natriuretic peptide for the diagnosis of heart failure of comorbid patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis. Archive of internal medicine. 2017;7(5):378-84. (In Russ.) Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., и др. Клиническое значение определения уровня мозгового натрийургического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(5):378-84. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-35-41 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Клиническое применение классификации MOGE(S) при проведении дифференциального диагноза между идиопатической гипертрофической кардиомиопатией и ее фенокопиями

Полякова А. А.^{1,2}, Крутиков А. Н.², Семернин Е. Н.^{1,2}, Костарева А. А.^{1,2}, Гудкова А. Я.^{1,2}

Цель. Установить соотношение идиопатической гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и фенокопий ГКМП, а также изучить этиологическую структуру фенокопий ГКМП у пациентов Северо-Западного региона России в разных возрастных группах.

Материал и методы. В исследование включен 321 пациент с гипертрофией левого желудочка ≥15 мм по данным эхокардиографического исследования. Проведены все необходимые клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики для верификации ГКМП и фенокопий ГКМП. При формулировке диагноза использована классификация MOGE(S).

Результаты. В структуре ГКМП в молодом возрасте на долю идиопатической ГКМП приходится 92% (n=62), фенокопии ГКМП диагностированы в 8% случаев (болезнь Данона (n=1 (2%)), изолированный саркоидоз сердца (n=1 (2%)) и системный AL-амилоидоз (n=3 (4%)).

Идиопатическая ГКМП установлена также у подавляющего большинства пациентов среднего возраста, в 85% случаев (n=86). Фенокопии ГКМП (15%) имели место при изолированном саркоидозе сердца (n=3 (3%)), системных формах амилоидоза (n=12 (12%)) — AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца (n=11, 11%), наследственный транстиретиновый амилоидоз (n=1, 1%). Из 153 обследованных пациентов с ГКМП в возрасте ≽60 лет у 85% пациентов (n=131) диагностирована идиопатическая ГКМП, фенокопии ГКМП выявлены в 15% случаев (n=22). В этиологической структуре фенокопий ГКМП транстиретиновый амилоидоз составил 10%, при этом ненаследственный транстиретиновый амилоидоз — 6% случаев (n=9), наследственный транстиретиновый амилоидоз — 4% (n=6); AL-амилоидоз — 4% (n=6). У 1 пациентки верифицирована акромегалическая кардиомиопатия (1%). В данной статье представляем 3 клинических случая, демонстрирующих трудности проведения дифференциального диагноза между идиопатической ГКМП и различными фенокопиями ГКМП. Заключение. Во всех возрастных группах преобладает идиопатическая ГКМП. Лизосомальные болезни накопления относятся к редким заболеваниям. Изолированное поражение сердца амилоидозом и саркоидозом встречается чаще, чем диагностируется. Обнаружена высокая частота изолированного поражения сердца амилоидозом в возрасте до 45 лет. Этиологическая структура фенокопий ГКМП в пожилом возрасте представлена преимущественно транстиретиновым кардиомиопатическим амилоидозом наследственного и ненаследственного типов.

Ключевые слова: идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия, фенокопии гипертрофической кардиомиопатии, болезнь Данона, изолированный саркоидоз сердца, AL-амилоидоз с преимущественном поражением сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

 1 ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт Петербург; 2 ФГБУ

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

Полякова А.А.* — м.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний, ассистент кафедры терапии факультетской с клиникой, с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ, ORCID: 0000-0002-6655-5274, Крутиков А.Н. — в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6897-6171, Семернин Е.Н. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с клиникой, руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-8447-6919, Костарева А.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с клиникой, директор Института Молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Гудкова А.Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры терапии факультетской с клиникой, в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821.

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

АТТР(mt)-амилоидоз — наследственный транстиретиновый амилоидоз, АТТР(wt)-амилоидоз — ненаследственный транстиретиновый амилоидоз, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 31.01.2019 Рецензия получена 06.02.2019 Принята к публикации 08.02.2019



Для цитирования: Полякова А.А., Крутиков А.Н., Семернин Е.Н., Костарева А.А., Гудкова А.Я. Клиническое применение классификации MOGE(S) при проведении дифференциального диагноза между идиопатической гипертрофической кардиомиопатией и ее фенокопиями. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):35–41 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-35-41

The clinical use of the MOGE(S) classification in the differential diagnosis between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies

Polyakova A. A.¹², Krutikov A. N.², Semernin E. N.¹², Kostareva A. A.¹², Gudkova A. Ya.¹²

Aim. To determine the relation between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and HCM phenocopies, as well as to study the etiological pattern of HCM phenocopies in patients of the North-Western region of Russia in different age groups.

Material and methods. The study included 321 patients with left ventricular hypertrophy ≥15 mm according to an echocardiography. All the necessary clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods for verification of HCM and HCM phenocopies was carried out. In the diagnosis, the MOGE(S) classification was used.

Results. At a young age, idiopathic HCM accounts for 92% (n=62), HCM phenocopies — 8% (Danon disease (n=1 (2%)), isolated cardiac sarcoidosis (n=1 (2%)) and systemic AL amyloidosis (n=3(4%)).

Idiopathic HCM is also found in the vast majority of middle-aged patients — in 85% of cases (n=86). HCM phenocopies (15%) were in isolated cardiac sarcoidosis (n=3 (3%)), systemic amyloidosis variants (n=12 (12%)) — AL amyloidosis with predominant cardiac injury (n=11,11%), hereditary transthyretin amyloidosis (n=1,1%).

Of the 153 examined patients with HCM aged \geqslant 60 years old, 85% (n=131) were diagnosed with idiopathic HCM. HCM phenocopies were detected in 15% of cases (n=22). In the etiological pattern of HCM phenocopies, transthyretin amyloidosis was 10%: non-hereditary transthyretin amyloidosis — 6% (n = 9), hereditary transthyretin amyloidosis — 4% (n=6); AL amyloidosis — 4% (n=6). In 1 patient, acromegalic cardiomyopathy (1%) was verified. In this article, we present 3 clinical cases that demonstrate the difficulty of differential diagnosis between idiopathic HCM and various HCM phenocopies.

Conclusion. In all age groups, idiopathic HCM predominates. Lysosomal storage diseases classify as rare diseases. Isolated cardiac injury with amyloidosis and sarcoidosis is widely met but less often diagnosed. We determined a high frequency of isolated cardiac injury with amyloidosis under the age of 45 years. The etiological pattern of HCM phenocopies in the elderly is represented mainly by transthyretin cardiomyopathic amyloidosis of hereditary and non-hereditary variants.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенной среди всех кардиомиопатий. Встречаемость ГКМП составляет 1 на 500 человек во взрослой популяции.

Хорошо известно, что этиология ГКМП гетерогенна и в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014г принято выделять 2 основные группы: идиопатическую ГКМП и фенокопии ГКМП [1]. При этом на долю ГКМП, обусловленной генетическими вариантами в генах, кодирующих выработку белков саркомера, приходится 60% всех случаев, а фенокопии ГКМП составляют 5-10% [1]. Согласно зарубежным публикациям в этиологической структуре фенокопий ГКМП превалируют системные формы амилоидоза с внеклеточными отложениями амилоида (AL-амилоидоз, наследственный (ATTP(mt)-амилоидоз) и ненаследственный (ATTP(wt)-амилоидоз) трастиретиновый амилоидоз), болезни накопления гликогена, характеризующиеся формированием внутриклеточных депозитов и митохондриальные заболевания, обусловленные нарушением энергетического обмена [2]. Верификация фенокопий ГКМП важна для определения стратегии скрининга семьи, оценки риска неблагоприятных событий и проведения этиопатогенетической терапии, разработанной в настоящее время для многих нозологий.

В настоящее время удобным инструментом, применяемым в клинической практике, является классификация МОGE(S), которая охватывает быстро растущие знания о генетических вариантах, приобретенных причинах (вирусные инфекции) и других состояниях, связанных с развитием кардиомиопатий (например, кардиотоксичность). Основу новой системы МОGE(S) составляют пять ключевых позиций: морфо-функциональная характеристика (M); оценка поражения органов (O) и систем; генетический/семейный вариант наследования (G); этиологическая причина (E) с подробной

Key words: idiopathic hypertrophic cardiomyopathy, phenocopies of hypertrophic cardiomyopathy, Danon disease, isolated cardiac sarcoidosis, AL amyloidosis with predominant cardiac injury.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Polyakova A. A. ORCID: 0000-0002-6655-5274, Krutikov A. N. ORCID: 0000-0001-6897-6171, Semernin E. N. ORCID: 0000-0001-8447-6919, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821.

Received: 31.01.2019 Revision Received: 06.02.2019 Accepted: 08.02.2019

For citation: Polyakova A.A., Krutikov A.N., Semernin E.N., Kostareva A.A., Gudkova A.Ya. The clinical use of the MOGE(S) classification in the differential diagnosis between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):35–41. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-35-41

информацией о генетическом дефекте или другой основной причине болезни; дополнительная информация о функциональном состоянии (S) с использованием оценки стадии сердечной недостаточности (ACC/AHA) и функционального класса (ФК) по NYHA [3].

Несмотря на имеющиеся публикации зарубежных авторов, в России недостаточно сведений об этиологической структуре фенокопий ГКМП, что и определило актуальность проведения настоящего исследования. Таким образом, целью работы явилось установление соотношения идиопатической ГКМП и фенокопий ГКМП, а также уточнение этиологической структуры фенокопий ГКМП у пациентов разных возрастных групп Северо-Западного региона России.

Материал и методы

В исследование включен 321 пациент с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) \geqslant 15 мм по данным эхокардиографического исследования. Пациенты распределены по трем возрастным группам: молодые (n=67) — от 18 до 44 лет, средний возраст (n=101) — от 45 до 59 лет, пожилые (n=153) \geqslant 60 лет. Проведена оценка жалоб, анамнестических сведений, проанализированы особенности клинической картины заболевания, выполнены стандартные лабораторные и инструментальные методы диагностики, представленные в таблице 1.

При подозрении на фенокопии ГКМП были применены дополнительные методы исследования:

- протеинограмма;
- уровень каппа-, лямбда цепей в сыворотке крови и моче (методом free light chain assays);
 - белок Бенс Джонса;
- активность фермента альфа-галактозидазы A (сухие пятна крови);
 - биопсия подкожно-жировой клетчатки;
 - трепанбиопсия;

- электронейромиография;
- генетический анализ (гены транстиретина и альфа-галактозидазы A);
 - консультация гематолога и невролога;
- магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием;
 - сцинтиграфия сердца.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Соотношение идиопатической ГКМП и фенокопий ГКМП в разных возрастных группах продемонстрировано на рисунке 1.

В молодом возрасте на долю идиопатической ГКМП приходится 92% (n=62), фенокопии ГКМП составляют 6% случаев, что представлено на рисунке 2.

Среди фенокопий ГКМП выявлены болезнь Данона (n=1 (2%)) и системный AL-амилоидоз (n=3 (4%)). Гипертрофический фенотип обнаружен при изолированном саркоидозе сердца у одного пациента (2%).

Диагноз идиопатической ГКМП установлен также у подавляющего большинства пациентов среднего возраста, в 85% случаев (n=86). В этиологической структуре фенокопий ГКМП превалируют системные формы амилоидоза (n=12 (12%)). У пациентов среднего возраста наиболее частой формой амилоидоза является АL-амилоидоз (11%). У одной пациентки 58 лет верифицирован АТТР(mt)-амилоидоз (1%). Гипертрофический фенотип выявлен при изолированном саркоидозе сердца в 3 случаях (3%). Этиологическая структура фенокопий ГКМП у пациентов среднего возраста продемонстрирована на ри-сунке 3.

Из 153 обследованных пациентов с ГКМП в пожилом возрасте у 131 пациента (85%) диагностирована идиопатическая ГКМП, фенокопии ГКМП верифицированы у 22 пациентов (15%), что представлено на рисунке 4.

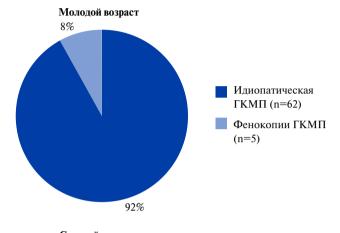
В этиологической структуре фенокопий ГКМП в возрасте ≥60 лет преобладает транстиретиновый амилоидоз (10%), как АТТР(mt)-амилоидоз, так и АТТР(wt)-амилоидоз. При этом в 9 случаях (6%) установлен прижизненный диагноз АТТР(wt)-амилоидоза, у 6 пациентов (4%) — АТТР(mt)-амилоидоза (у 2 больных Val30Met-амилоидоз и в 4 случаях не Val30Met-амилоидоз). Второй по частоте фенокопией ГКМП является АL-амилоидоз (n=6, 4%). У 1 пациентки имела место акромегалическая кардиомиопатия (1%), имитирующая ГКМП [4].

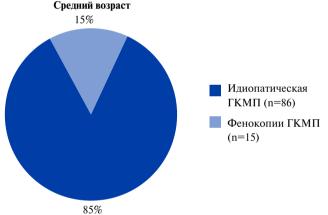
В данной статье представляем 3 клинических случая, демонстрирующих трудности проведения дифференциального диагноза между идиопатической ГКМП и различными фенокопиями ГКМП, особенно при стертой внесердечной симптоматике (№ 1) или изолированном поражении сердца (№ 2, № 3).

Таблица 1

Клинико-лабораторные
и инструментальные методы диагностики

Клинико-лабораторные методы	Инструментальные методы
Оценка жалоб	ЭКГ
Анамнестические сведения	Суточное мониторирование ЭКГ
Построение родословных	Эхокардиография
Клинический анализ крови	Рентгенография органов грудной клетки
Общий анализ мочи	Нагрузочные пробы (по показаниям)
Биохимический анализ крови	Коронароангиография (по показаниям)





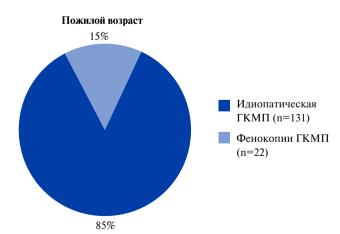
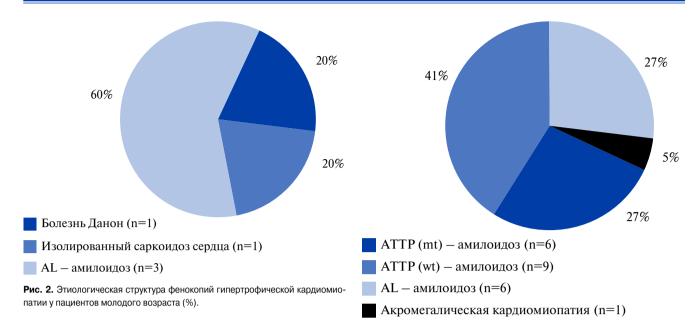


Рис. 1. Соотношение идиопатической гипертрофической кардиомиопатии и фенокопий гипертрофической кардиомиопатии в разных возрастных группах (%).



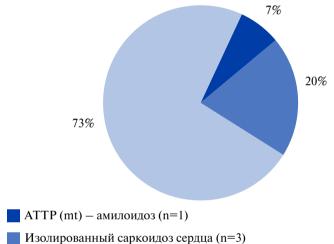


Рис. 3. Этиологическая структура фенокопий гипертрофической кардиомиопатии у пациентов среднего возраста (%).

Клинический случай № 1

AL – амилоидоз (n=11)

У пациента 21 года основными жалобами на момент обращения являются: перебои в работе сердца, синкопальные состояния, одышка при умеренной физической нагрузке. Из анамнеза заболевания известно, что с рождения выслушивался систолический шум в сердце. С 2-летнего возраста по данным эхокардиографии отмечались признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В возрасте 8 лет установлен диагноз симметричной ГКМП, необструктивная форма.

При сборе наследственного анамнеза выяснено, что мать пациента умерла внезапно в возрасте 28 лет, дядя по материнской линии страдал неизвестным заболеванием сердца также с летальным исходом в молодом возрасте, двоюродный брат пациента страдает ГКМП.

На момент обследования при проведении эхокардиографии у пациента также был подтвержден гипер-

Рис. 4. Этиологическая структура фенокопий гипертрофической кардиомиопатии у пациентов ≽60 лет (%).

трофический фенотип, соответствующий критериям ГКМП: межжелудочковая перегородка (МЖП) 14 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 15 мм, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) 144 г/ 4 левое предсердие (ЛП) 28 мм, индекс объема ЛП 17 мл/ 2 , конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 48 мм. У пациента имеет место хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ по Simpson — 56%), соответствующая II ФК по NYHA.

Ведущими в клинической картине являются жалобы на перебои в работе сердца и синкопальные состояния. По данным ЭКГ верифицирован синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром): укорочение PQ (0,9 мсек), дельта волна, уширение комплекса QRS (160 мсек). По результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ) также выявлены признаки WPW-синдрома. Кроме того, зарегистрированы неустойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений 112-154 в мин.

Из внесердечных проявлений обращает внимание:

- наличие у пациента с детства мышечной слабости. Рабочими диагнозами, согласно выписным справкам, были: миопатия Бетлема, "вторичные" митохондриальные нарушения, нейромышечные заболевания. Было выполнено электронейромиографическое исследование, по данным которого определялись умеренные миогенные нарушения;
- когнитивные нарушения (обучение в коррекционной школе);
- по результатам лабораторных исследований установлен цитолитический синдром: высокий уровень трансаминаз (аланинаминотрансфераза 221 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 424 Ед/л), повы-

шение креатинфосфокиназы до 1570 Ед/л (при норме 24-195 Ед/л). Пациент консультирован гепатологом, высказывалось предположение о наличии хронического гепатита неустановленной этиологии.

Проведение секвенирования нового поколения позволило выявить генетический вариант V310I в гене LAMP2 (lysosome-associated membrane protein 2 — гликопротеин лизосомальной мембраны), характерный для болезни Данона.

В соответствии с классификацией MOGE(S) у пациента имеет место: $\mathbf{M}_{\mathsf{H}|\mathsf{WPW}|}\mathbf{O}_{\mathsf{H}+\mathsf{M}+\mathsf{MR}}\mathbf{G}_{\mathsf{XL}}\mathbf{E}_{\mathsf{LAMP2}(\mathsf{V3}101)}$ $\mathbf{S}_{\mathsf{C}-\mathsf{II}}$, где $\mathbf{M}_{\mathsf{H}|\mathsf{WPW}|}$ — гипертрофический морфо-функциональный фенотип, WPW — синдром; $\mathbf{O}_{\mathsf{H}+\mathsf{M}+\mathsf{MR}}$ — сердце + мышечная система + умственная отсталость; \mathbf{G}_{XL} — семейный вариант, связанный с X-хромосомой; $\mathbf{E}_{\mathsf{LAMP2}(\mathsf{V3}101)}$ — LAMP2(V3101) (гликопротеин лизосомальной мембраны); $\mathbf{S}_{\mathsf{C}-\mathsf{II}}$ — стадия сердечной недостаточности C (по ACC/AHA), II ФК (по NYHA).

Клинический случай № 2

Пациентка 47 лет была госпитализирована на отделение кардиологии в связи с явлениями быстропрогрессирующей бивентрикулярной ХСН. По данным эхокардиографического исследования установлен смешанный фенотип — гипертрофический + рестриктивный: легкая дилатация предсердий (ЛП 36 мм, индекс объёма ЛП 35 мл/м², правое предсердие (ПП) 41/51 мм), гипертрофия миокарда ПЖ (передняя стенка 6 мм), миокард ЛЖ неоднородной структуры, с яркими гиперэхогенными включениями, стенки ЛЖ значительно симметрично утолщены (МЖП 17 мм, 3С ЛЖ 16 мм). ИММЛЖ повышен 120 г/м2. Концентрическая ГЛЖ. Глобальная сократимость ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ=46%) за счет диффузной гипокинезии. Монофазный трансмитральный ток. Сократительная способность миокарда ПЖ снижена (TAPSE =15 мм, S' =9-10 см/сек). Гидроперикард (расхождение листков перикарда за задней стенкой $\Pi X - до 9 мм,$ за $\Pi \Pi - до 6 мм,$ за боковой стенкой ПЖ — до 4 мм). Обращает внимание низкоамплитудный характер электрокардиограммы (ЭКГ), отсутствует прирост зубца R с V 1 по V5. У пациентки заподозрены системные формы амилоидоза. Уровень каппа- и лямбда- легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови оставался в пределах нормальных значений. При проведении биопсии подкожно-жировой клетчатки амилоидные массы не выявлены. Данных за вовлечение в патологический процесс других органов и систем также не получено. По результатам магнитно-резонансной томографии сердца складывалось впечатление о наличии инфильтративного заболевания миокарда. Было решено провести эндомиокардиальную биопсию, позволившую подтвердить наличие у пациентки AL-амилоидоза: атрофия мышечных волокон, мелкие глыбки белка вокруг сосудов и мышечных волокон. При окраске конго красным установлено перимускулярное и периваскулярное отложение амилоида, который присутствует и в сосудистой стенке. При выполнении поляризационной микроскопии выявлено яблочно-зеленое свечение мелких амилоидных депозитов. По данным иммуногистохимического исследования верифицированы легкие цепи иммуноглобулина, каппа-вариант. При проведении генетического анализа мутации в гене транстиретина не установлены.

Формулировка диагноза по классификации MOGE(S): $\mathbf{M}_{\text{H+R}(\downarrow \text{ECG voltages})} \mathbf{O}_{\text{H}} \mathbf{G}_{\text{N}} \mathbf{E}_{\text{A-L}} \mathbf{S}_{\text{C-IV}}$ где $\mathbf{M}_{\text{H+R}(\downarrow \text{ECG voltages})}$ — гипертрофический + рестриктивный фенотип, сниженный вольтаж ЭКГ; \mathbf{O}_{H} — сердце; \mathbf{G}_{N} — отсутствие семейного анамнеза; $\mathbf{E}_{\text{A-L}}$ — AL-амилоидоз; $\mathbf{S}_{\text{C-IV}}$ — стадия сердечной недостаточности C. IV ФК.

Клинический случай № 3

Ведущими жалобами у пациентки 50 лет, госпитализированной в отделение реанимации, являлись: развитие повторных пресинкопальных состояний на фоне приступов учащенного сердцебиения, одышка при умеренной физической нагрузке.

При проведении эхокардиографического исследования установлен гипертрофический фенотип, соответствующий критериям ГКМП: МЖП 17 мм (неоднородной структуры с мелкими гиперэхогенными включениями), ЗС ЛЖ 10 мм, ИММ ЛЖ 118 г/м², ЛП 29 мм, индекс объема ЛП 24 мл/м², КДР ЛЖ 39 мм, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) 59 мл. У пациентки имела место ХСН с сохраненной ФВ (ФВ ЛЖ по Simpson — 56%). По результатам СМЭКГ были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма высоких градаций.

На стационарном этапе повторно развивается гемодинамически значимый пароксизм устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии с частотой сокращения желудочков 200 в мин. Была выполнена попытка восстановления синусового ритма введением 150 мг кордарона — без эффекта. Синусовый ритм был восстановлен путем проведения экстренной электрической кардиоверсии. Пациентке была выполнена радиочастотная аблация очага желудочковой тахикардии.

При эхокардиографическом исследовании через 10 дней от момента госпитализации зафиксирована гипокинезия МЖП, глобальная систолическая функция ЛЖ на нижней границе нормы, выпота в полости перикарда нет.

Спустя 13 дней от момента поступления в стационар обнаружено развитие гипо-акинезии МЖП, расхождение листков перикарда вдоль ПП 6-7 мм, вдоль ПЖ, задней и боковой стенки ЛЖ 4-6 мм, отмечается снижение сократительной способности ЛЖ (ФВ ЛЖ — 38%). При оценке клинической картины обращает внимание нарастание проявлений ХСН, по данным рентгенограммы органов грудной клетки выяв-

лено усиление легочного рисунка в нижних отделах легких, небольшое количество жидкости в синусах.

На 14 день при проведении полного протокола эхокардиографического исследования отмечается истончение стенок ЛЖ: МЖП — 7 мм, ЗС ЛЖ — 9 мм, увеличение размера ЛП до 34 мм и КДР ЛЖ до 50 мм, снижение ФВ ЛЖ до 23%. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена за счет акинезии перегородки, передней стенки, гипокинезии остальных отделов. Расхождение листков перикарда 4-6 мм. Клинические проявления ХСН нарастают до IV ФК по NYHA. На рентгенограмме органов грудной клетки сохраняется усиление сосудистого рисунка, жидкость в умеренном количестве в плевральных полостях.

Уровень тропонина на момент госпитализации составил менее 0,0001 нг/мл, без нарастания в динамике за весь период стационарного лечения.

Учитывая острое начало заболевания с появления желудочковых нарушений ритма высоких градаций, наличие прогрессирующей сердечной недостаточности, быструю динамику ремоделирования сердца, диагностический поиск был направлен на верификацию миокардита или фенокопий ГКМП.

При выполнении магнитно-резонансной томографии сердца выявлены изменения, характерные для острого течения воспалительного процесса в миокарде.

С целью проведения дифференциального диагноза была выполнена эндомиокардиальная биопсия, по результатам которой обнаружен активный неказеозный гранулематозный миокардит. Пациентке установлен диагноз изолированного саркоидоза сердца.

Согласно классификации MOGE(S) у пациентки первоначально имел место гипертрофический фенотип: $\mathbf{M}_{H}\mathbf{O}_{H}\mathbf{G}_{N}\mathbf{E}_{\text{M-sarcoidosis}}\mathbf{S}_{\text{C-II}}$ с трансформацией в другой морфо-функциональный фенотип: $\mathbf{M}_{\text{NS}}\mathbf{O}_{H}\mathbf{G}_{N}\mathbf{E}_{\text{M-sarcoidosis}}\mathbf{S}_{\text{C-IV}}$ где \mathbf{M}_{NS} — неспецифический фенотип; \mathbf{O}_{H} — сердце; \mathbf{G}_{N} — отсутствие семейного анамнеза; $\mathbf{E}_{\text{M-sarcoidosis}}$ — миокардит (саркоидоз); $\mathbf{S}_{\text{C-IV}}$ — стадия сердечной недостаточности C, IV $\mathbf{\Phi}$ K.

Пациентке начата терапия глюкокортикостероидами, на фоне которой наблюдалась положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения количества и тяжести желудочковых нарушений ритма сердца, компенсации ХСН на уровне ІІІ ФК и увеличения ФВ ЛЖ.

Обсуждение

В практической кардиологии в настоящее время широко применяется подход, заключающийся в отнесении каждого случая ГКМП к одному из двух вариантов: идиопатической ГКМП или фенокопиям ГКМП, предложенный в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1]. Однако некоторые заболевания, в частности, саркоидоз сердца и ряд эндокринологических патологий, сопровождающих-

ся развитием гипертрофического фенотипа, не могут быть классифицированы в соответствии с данным документом. В этих случаях удобным инструментом является система MOGE(S), предложенная в 2013г Всемирной федерацией сердца [3], и объединяющая принципы, лежащие в основе классификаций Американской ассоциации сердца от 2006г (генотипический) и Европейского общества кардиологов от 2008г (фенотипический).

Представленные в данной статье клинические примеры демонстрируют особенности клинического течения, алгоритмы диагностики наиболее распространенных фенокопий ГКМП, а также удобство применения формулы MOGE(S) при ведении пациентов с различными кардиомиопатиями.

Приведенный клинический пример № 1 представляет одну из редких фенокопий ГКМП — болезнь Данона, характеризующуюся формированием ГЛЖ, развитием периферической миопатии, цитолитического синдрома и когнитивных нарушений [5].

Хорошо известно, что проявления ХСН и нарушения ритма сердца могут являться первыми клиническими симптомами целого ряда нейромышечных заболеваний [6], исключение которых также проведено у наблюдаемого нами пациента.

Развитие клиники ХСН и нарушений ритма сердца (пароксизмы фибрилляции предсердий), регистрация WPW-синдрома, выявление ГКМП фенотипа по данным эхокардиографического исследования в сочетании с типичными внесердечными проявлениями позволили заподозрить болезни накопления гликогена. Проведение секвенирования нового поколения с включением в панель исследования генов LAMP2 и PRKAG2 (гамма-2 субъединица аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы) подтвердило наличие соответствующего генетического варианта в гене LAMP2 — V310I (гs104894858), имеющего патогенное значение согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики от 2015г [7].

У пациентки № 2 особенности клинической картины заболевания в виде быстропрогрессирующей бивентрикулярной ХСН, нарастание толщины миокарда с формированием сочетанного морфо-функционального фенотипа (гипертрофический+рестриктив ный) по данным эхокардиографического исследования, и в то же время низковольтажный характер ЭКГ, то есть аномальное соотношение масса/вольтаж, позволили предположить наличие амилоидоза сердца [8-12]. Проведение современных дополнительных методов обследования (магнитно-резонансная томография сердца, эндомиокардиальная биопсия, генетический анализ) привели к постановке диагноза AL-амилоидоза.

Особенностью описанного клинического наблюдения является изолированное поражение сердца при AL-амилоидозе, что представляет наибольшие сложности при проведении дифференциального диагноза при фенокопиях ГКМП. Кроме того, дополнительную сложность в установлении диагноза вносило то, что уровень свободных лямбда- и каппа — легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови оставался в пределах нормальных значений.

Клиническое наблюдение № 3 демонстрирует прогрессию XCH, развитие опасных для жизни желудочковых нарушений сердечного ритма на фоне относительно быстрого ремоделирования сердца в виде истончения стенок ЛЖ, увеличения предсердий и КДР ЛЖ, снижения ФВ ЛЖ. Проведение магнитно-резонансной томографии сердца позволило предположить наличие у пациентки миокардита. Для окончательной верификации диагноза изолированного саркоидоза сердца потребовалось проведение инвазивного диагностического метода — эндомиокардиальной биопсии.

Изолированное поражение сердца при саркоидозе представляет собой сложный диагноз, встречаемость которого в соответствии с литературными данными варьируется в широких пределах — от 27% до 54% [13]. В верификации изолированного саркоидоза сердца применяются современные неинвазивные (магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография сердца) и инвазивные (эндомиокардиальная биопсия) методы диагностики [13-15].

Следует отметить, что гипертрофический фенотип при саркоидозе сердца не может быть отнесен к фенокопиям ГКМП в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1]. Применение классификации МОGE(S) позволяет решить эту задачу и наглядно

Литература/References

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. European heart journal. 2014;35:2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Linhart A, Cecchi F. Common presentation of rare diseases: Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. Int J Cardiol. 2018;15(257):344-50. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.006.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotypegenotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation.
 J. Am. Coll. Cardiol. 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
- Shlyakhto EV, Polyakova AA, Semernin EN, et al. Acromegalic cardiomyopathy with dynamic obstruction of the left ventricle outflow tract. Russ J Cardiol. 2018;2(154):115-20. (In Russ.) Шляхто Е.В., Полякова А.А., Семернин Е.Н., и др. Акромегалическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2018;2(154):115-20. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-115-120.
- Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. Jama. 2009;301(12):1253-9. doi:10.1001/jama.2009.371.
- Kostareva AA, Pervunina TM, Moiseeva OM, et al. Genetic variants of cardiomyopathies with the neuromuscular phenotype. Russian Heart Failure Journal. 2016;4(97):278-86. (In Russ.) Костарева А.А., Первунина Т.М., Моисеева О.М., и др. Генетические варианты кардиомиопатий с нейромышечным фенотипом. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 4(97):278-86. doi:10.18087/rhfi.2016.4.2241.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet. Med. 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Roslan A, Kamsani SH, Nay TW, et al. Echocardiographic and electrocardiographic presentations of patients with endomyocardial biopsy-proven cardiac amyloidosis. Med J Malaysia. 2018;73(6):388-92.
- Semernin EN, Polyakova AA, Krutikov AA, et al. Systemic forms of amyloidosis in a cohort of patients with refractory chronic heart failure in St. Petersburg. In: Rare orphan diseases and congenital malformations. Modern possibilities of diagnosis, prevention, treatment and rehabilitation. St. Petersburg: Feniks. 2014:204-18. (In Russ.) Семернин Е.Н.,

представить имеющийся у пациентки морфо-функциональный фенотип и отразить его динамику [3].

Таким образом, для проведения дифференциального диагноза фенокопий ГКМП с идиопатической ГКМП необходим комплексный подход к каждому случаю, включающий оценку клинической картины, в том числе уточнение анамнеза заболевания и типа наследования, объективное обследование, лабораторный (определение активности фермента альфа-галактозидазы А, маркеров цитолитического синдрома) и генетический анализ, выполнение ЭКГ и современных неинвазивных (эхокардиография, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография сердца) и инвазивных (эндомиокардиальная биопсия) методов диагностики.

Заключение

Во всех возрастных группах преобладает идиопатическая ГКМП. Обнаружена высокая частота изолированного поражения сердца амилоидозом в молодом возрасте. Этиологическая структура фенокопий ГКМП в пожилом возрасте представлена преимущественно АТТР(mt)- и АТТР(wt)-амилоидозом. Представленные клинические случаи демонстрируют сложности проведения дифференциального диагноза при фенокопиях ГКМП, особенно, при изолированном поражении сердца или стертых внесердечных проявлениях.

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

- Полякова А.А, Крутиков А.Н., и др. Системные формы амилоидоза в когорте пациентов с рефрактерной хронической сердечной недостаточностью в Санкт-Петербурге. В кн: Редкие орфанные заболевания и врожденные пороки развития. Современные возможности диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. СПб.: Феникс, 2014:204-18. ISBN 978-5-00012-013-2.
- Gudkova AYa, Amelin AV, Krutikov AN, et al. Val30Met-transchyrethin amyloid polyneuropathy and cardiomyopathy (review of literature and clinical observation). Consilium Medicum. 2017;19(12):109-16. (In Russ.) Гудкова А. Я., Амелин А. В., Крутиков А. Н., и др. Val30Met-транстиретиновая амилоидная полиневропатия и кардиомиопатия (обзор сведений литературы и клиническое наблюдение). Consilium Medicum. 2017;19(12):109-16. doi:10.26442/2075-1753. 19.12.109-116
- Solovyov KV, Grudinina NA, Morozova IV, et al. Transthyretin gene V30M, H90N, and (del9) mutations in cardiomyopathy patients from St. Petersburg. Russian Gournal of Genetics.
 2011;47(4):543-9. (In Russ.) Соловьёв К.В., Грудинина Н.А., Семернин Е.Н., и др. Мутации V30M, H90N и del9 в гене транстиретина у больных кардиомиопатиями в Санкт-Петербурге. Генетика, 2011;47(4):543-9. doi:10.1134/s1022795411020165.
- Gudkova AYa, Polyakova AA, Amelin AV, et al. Non-Val30Met-transthyretin amyloid cardiomyopathy. Literature review and clinical case. Russ J Cardiol. 2018;23(2):121-8. (In Russ.) Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В., и др. Не Val30Metтранстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение. Российский кардиологический журнал. 2018;23(2):121-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-121-128.
- Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: a focused review of an underrecognized entity. J Nucl Cardiol. 2018;25(4):1136-46. doi:10.1007/s12350-016-0658-1.
- Tezuka D, Terashima M, Kato Y, et al. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac magnetic resonance imaging and 18f-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography. J Card Fail. 2015;21:313-22. doi:10.1016/j.cardfail.2014.12.004.
- Sperry BW, Oldan J, Hachamovitch R, et al. Insights into biopsy-proven cardiac sarcoidosis in patients with heart failure. J Heart Lung Transpl. 2016;35:392-3. doi:10.1016/j. healun.2015.12.005.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования

Караваев П. Г., Веклич А. С., Козиолова Н. А.

Цель. Определить особенности сердечно-сосудистого ре моделирования у больных диабетической кардиомиопатией в сравнении со здоровыми лицами.

Материал и методы. В амбулаторных условиях среди больных с впервые выявленным сахарным диабетом (СД) 2 типа до начала терапии была выделена группа больных с диабетической кардиомиопатией (ДКМ) с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДД ЛЖ) согласно критериям включения и исключения, вторую группу составили здоровые лица соответствующего возраста. Структурно-функциональное состояние сердца изучалось с помощью эхокардиографии и определения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-ргоВNР) в крови, артерий — по данным объемной сфигмоплетизмографии. В крови определялись маркеры фиброза: тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТІМР-1) и С-концевой телопептид проколагена 1 типа (СТР-1).

Результаты. Частота встречаемости диабетической кардиомиопатии у больных с вновь выявленным СД 2 типа составила 18,7%. ДД ЛЖ была взаимосвязана не только с СД 2 типа, но и ожирением (r=0,48; p=0,029), уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений ((r=0,42; p=0,031 для систолического АД; (r=0,39; p=0,042) для диастолического АД). Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений и TIMP-1 были выше в группе с ДКМ в сравнении с группой здоровых лиц (p<0,001 и p<0,001, соответственно). СТР-1 был ниже в первой группе, по сравнению со второй (p<0,001). В группе больных с ДКМ регистрировался более высокий индекс CAVI1 (сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс) в сравнении с группой здоровых (p<0,001).

Заключение. ДД ЛЖ не может быть представлена, как патогномоничный критерий для ДКМ. Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений 76,23±14,47 пг/мл, не достигающих диагностических критериев ХСН, увеличение в ТІМР-1 и снижение СТР-1 могут быть рассмотрены, как дополнительные маркеры ДКМ. Учитывая тот факт, что при формировании ДКМ происходят два параллельных процесса, проявляющихся ремоделированием сердца и артерий, индекс CAVI1 может быть также рассмотрен как дополнительный маркер ДКМ.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, фиброз, жесткость артерий.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Караваев П.Г. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-1103-3812, Веклич А.С. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-8769-7335, Козиолова Н.А. * — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

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

AД — артериальное давление, $A\Gamma$ — артериальная гипертония, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ДКМ — диабетическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, ОЛП — объем левого предсерди, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, C-AI — показатель сфигмограммы на сонной артерии, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, C-PWV — СПВ сонной артерии, CTP-1 — C-концевой телопептид проколлагена 1 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления слева, L-PWV — СПВ в плече-лодыжечном сегменте слева, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, PWV — СПВ аорты, PWVcf — СПВ в каротидно-феморальном сегменте, R-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления справа, R-AI — показатель плечевой плетизмограммы, R-PWV — СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа. TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Рукопись получена 04.03.2019 Рецензия получена 02.04.2019 Принята к публикации 09.04.2019



Для цитирования: Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):42–47 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47

Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy

Karavaev P. G., Veklich A. S., Koziolova N. A.

Aim. To assess cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy (DCM) and compare it with healthy individuals.

Material and methods. Among outpatients with newly diagnosed type 2 diabetes (T2D), according to inclusion and exclusion criteria, a group of participants with diabetic cardiomyopathy (DCM) with left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) was made before treatment. The second group consisted of healthy individuals of the corresponding age. The structural and functional state of the heart was studied using echocardiography and determination of the N-terminal prohormone of the brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) in the blood; of the arteries — using volume sphygmoplethysmography. Markers of fibrosis were determined in the blood: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) and C-terminal telopeptide 1 (CTP-1).

Results. The DMC prevalence in patients with newly diagnosed T2D was 18,7%. LV DD was associated not only with T2D, but also with obesity (r=0,48; p=0,029), blood pressure even in the normal range ((r=0,42; p=0,031 for systolic blood pressure; (r=0,39; p=0,042) for diastolic blood pressure). The Nt-proBNP levels in the normal range and TIMP-1 were higher in the DCM group compared with the group of healthy individuals (p<0,001 and p<0,001, respectively). CTP-1 was lower in the first group compared with the second (p<0,001). In the DCM group, a higher cardio-ankle vascular index (CAVI1) was recorded compared to the group of healthy individuals (p<0,001).

Conclusion. LV DD cannot be presented as a pathognomonic criterion for DCM. Nt-proBNP levels in the normal range of 76,23+14,47 pg/ml, which do not reach the diagnostic criteria for heart failure, an increase in TIMP-1 and a decrease in CTP-1

can be considered as additional markers of DCM. Given the fact that two parallel processes occur during the DCM formation, manifested by cardiac and arteries' remodeling, the CAVI1 can also be considered as an additional DCM marker.

Key words: diabetic cardiomyopathy, fibrosis, arterial stiffness.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Wagner Perm State Medical University, Perm. Russia.

Karavaev P.G. ORCID: 0000-0003-1103-3812, Veklich A.S. ORCID: 0000-0002-8769-7335, Koziolova N.A. ORCID: 0000-0001-7003-5186.

Received: 04.03.2019 Revision Received: 02.04.2019 Accepted: 09.14.2019

For citation: Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic **c**ardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):42–47. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47

Определение "диабетическая кардиомиопатия" один из самых дискуссионных и нерешенных вопросов. Термин "диабетическая кардиомиопатия" был предложен Rubler S, et al. в 1972г после посмертных исследований у больных сахарным диабетом с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие заболевания, сопровождающиеся структурными изменениями сердца, а также артериальная гипертензия (АГ) и злоупотребление алкоголем были исключены как возможные причины [1]. По представлению Aneja A, et al. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) — это проявление сахарного диабета (СД), которое характеризуется миокардиальной дисфункцией при отсутствии АГ и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата или ИБС [2]. Lorenzo-Almoros A, et al. дополнили определение ДКМ тем, что, по их мнению, данная патология характеризуется наличием в большей степени диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [3]. Marcinkiewicz A, et al. считают, что ДКМ это результат длительного влияния на миокард метаболических нарушений, в основном, связанных с инсулинорезистентностью и сверхэкспрессией резистина, которые развиваются еще на стадии предиабета и способствует формированию и прогрессированию ишемии миокарда [4]. Поэтому они предполагают, что диагноз "чистой" ДКМ почти невозможен, так как эндотелиальная дисфункция развивается еще при предиабете, которая приводит как к ишемии миокарда, так может привести и к ДКМ. Нарушения коронарной микроциркуляции могут наблюдаться, как при микроваскулярной стенокардии, так и при ДКМ у больных с хронической гипергликемией. Следовательно, отсутствие единого определения ДКМ, отсутствие специфических маркеров для ее диагностики, значительное ограничение популяции больных с СД 2 типа, у которых она может быть диагностирована (без АГ и ИБС) затрудняет изучение данной проблемы. В нашем исследовании представлена попытка выделить когорту больных с впервые выявленным СД 2 типа без АГ, ИБС и других заболеваний сердца, сопровождающихся структурными изменениями, при наличии ДД ЛЖ с целью возможного выявления дополнительных маркеров ДКМ или

исключения известных в сравнении с группой здоровых лиц.

Цель настоящего исследования — определить особенности сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ДКМ в сравнении со здоровыми лицами.

Материал и методы

В амбулаторных условиях на прием к терапевтуисследователю в течение 2 лет целенаправленно направлялись больные с впервые выявленным СД 2 типа в соответствии с критериями включения и исключения. Всего обследовано 123 больных с вновь выявленным СД 2 типа трудоспособного возраста, среди которых была выделена группа из 35 (28,5%) человек с клиническими критериями ДКМ по Aneja A, et al. [3], которые исключают наличие АГ и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата или ИБС. Далее всем больным с клиническими критериями ДКМ выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с целью выявления ДД ЛЖ как наиболее частого дополнительного критерия данной патологии по мнению Lorenzo-Almoros A, et al. [4]. Всего с клиническими и ЭхоКГ (ДД ЛЖ) критериями ДКМ найдено 23 (18,7%) больных с вновь выявленным СД 2 типа, которые составили первую группу. Вторую группу составили 25 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 60 лет; наличие впервые выявленного СД 2 типа в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг) до начала приема сахароснижающей терапии для первой группы, получение информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключались больные, которые имели следующие критерии: микро- и макрососудистые осложнения СД 2 типа, любое заболевание сердца и сосудов, АГ, подтвержденная по данным клинического измерения или суточного мониторирования АД в соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2018), любые структурные изменения сердца неуточненной этиологии по данным ЭхоКГ, любые нарушения ритма и проводимости не типичные для здоровых лиц по данным суточного мониторирования ЭКГ, любые сопутствующие заболевания, требующие постоянной терапии, наличие анемии, симптомы климакса у женщин, хирургические вмешательства в течение последних 3 месяцев; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и адекватному контакту с больным.

Для оценки состояния сердца проводилась ЭхоКГ, определялась концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NТ-ргоВNР). ЭхоКГ проводилась с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии с определением фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Simpson. Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ >50%. ДД ЛЖ оценивали по тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Нормальными значениями считали septale e' <8 см/с, laterale e' <10 см/с или среднее e' <9 см/с или E/e' <15.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определялся с использованием реактивов "Biomedica Group" (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Для оценки функционального состояния артериальной стенки проводились объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ в каротидно-феморальном сегменте (PWVcf); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс аугментации (R-AI — показатель плечевой плетизмограммы, С-АІ — показатель сфигмограммы на сонной артерии). Нормальными значениями считали для R-PWV, L-PWV, PWVcf < 10 м/с, для CAVI1 с учетом возраста от $7,4\pm0,63$ до 8,0±0,67, для R-ABI и L-ABI >0,9, для PWV с учетом возраста — от $7.2\pm1,63$ до $7.8\pm1,87$ м/с, для R-AI и C-AI с учетом возраста от 0.82 ± 0.18 до 0.98 ± 0.20 .

Для оценки состояния коллагенового матрикса в миокарде и артериях определялась концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТІМР-1) и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью реактива "Віо Source EUROPE S.A." (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Аwareness Technology, США). Референсные нормальные значения ТІМР-1 составляли 111-138 нг/мл, СТР-1 — у мужчин 0,115-0,748 нг/мл, у фертильных женщин 0,112-0,738, у женщин в постменопаузе — 0,142-1,351 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также медианы и определения 25% и 75% процентилей. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M\pm SD$, где M — среднее, а SD — стандартное отклонение при нормальном распределении признака, или Med (25%; 75% процентили) при ненормальном распределении признака. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ². Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а также методом линейной, экспоненциальной и логарифмической регрессии. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень р<0,05. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости.

Результаты

Частота встречаемости ДКМ с учетом клинических и ЭхоКГ критериев среди больных с впервые выявленным СД 2 типа составила 18,7%. Во второй группе у практически здоровых лиц ДД ЛЖ неуточненной этиологии выявлялась у 8% (2 человека) обследуемых.

При оценке клинико-анамнестических показателей по группам обследуемых найдено, что у больных первой группы за исключением глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) крови были статистически значимо более высокие индекс массы тела (ИМТ) (p=0,011), уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в диапазоне нормальных значений (p=0,002 для САД, p=0,004 для ДАД), уровень триглицеридов крови (p<0,001), более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Таблица 1 Сравнительная характеристика показателей ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ по группам обследуемых (n=48)

Показатель	Первая группа (ДКМ, n=23)	Вторая группа (здоровые, n=25)	р
Е, см/сек	81,24±25,13	69,18±17,68	0,059
А, см/сек	76,09±25,89	62,29±28,17	0,084
E/A	1,16 [0,78;1,81]	1,13 [1,02;1,46]	0,654
IVRT, MC	73,22±18,42	62,68±24,81	0,100
Septale e', cм/c	8,16 [7,17;10,39]	6,97 [4,47;8,21]	<0,001
Laterale e', cm/c	9,79 [8,91;15,07]	8,04 [4,26;9,74]	<0,001
Среднее е', см/с	9,08 [7,86;12,83]	7,56 [2,34;10,91]	<0,001
E/e' septale	12,25 [8,36;18,03]	9,76 [4,52;12,04]	0,002
E/e' laterale	8,50 [5,98;17,45]	8,02 [3,62;16,70]	0,018
Е/е' среднее	8,96 [7,08;19,22]	8,02 [2,45;14,61]	0,014

Сокращения: ДКМ — диабетическая кардиомиопатия, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, к — максимальная скорости раннего наполнения ЛЖ, к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, septale e' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки, laterale e' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области боковой стенки ЛЖ, среднее e' — среднее значение между septale e' и laterale e', E/e' — отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к среднему значению между septale e' и laterale e'.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между е' среднее >9 мм, как показателя наличия ДД ЛЖ, и САД в диапазоне нормальных значений (r=0,42; p=0,031), а также ДАД (r=0,39; p=0,042) в диапазоне нормальных значений, ИМТ (r=0,48; p=0,029), HbA $_{1c}$ (r=0,39; p=0,011). Анализ результатов ЭхоКГ исследования по груп-

Анализ результатов ЭхоКГ исследования по группам обследуемых показал, что группы статистически значимо не отличались по таким показателям, как конечный систолический размер и объем (КСО ЛЖ) левого желудочка, а также соотношение КСО ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), конечный диастолический размер и объем (КДО ЛЖ) левого желудочка, а также соотношение КДО ЛЖ/ППТ, объем левого предсердия (ОЛП), соотношение ОЛП/ППТ, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ. ФФ ЛЖ у всех больных первой и второй групп была выше 50% и, составила, соответственно, 55,6±5,1% и 56,7±6,8% (p=0,972).

ЭхоКГ показатели диастолической функции левого желудочка по группам обследуемых представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что в группе больных с ДКМ при тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана все показатели были статистически выше, чем у больных второй группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация Nt-proBNP в крови больных первой группы не превышала нормальных значений и составила $76,23\pm14,47$ пг/мл, но была статистически значимо выше, чем у больных второй группы — $45,34\pm12,71$ пг/мл (p<0,001).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений и HbA_{lc} (r=0,40; p=0,009).

При оценке ТІМР-1 как интегрального показателя риска фиброза, в первой группе данный показатель был повышен у 13 (56,5%) больных и составил $141,12\pm38,71$ нг/мл, во второй группе — у 2 (8%) больных (р=0,003) и составил $89,53\pm24,67$ нг/мл (р<0,001).

СТР-1 в первой группе был снижен у 11 (47,8%), во второй группе у всех пациентов был в диапазоне нормальных значений (p<0,001). Концентрация СТР-1 в первой группе была статистически значимо ниже и составила 0,085 [0,037;0,234] нг/мл по сравнению со второй группой, в которой данный показатель составил 0,168 [0,91;0,534] нг/мл (p<0,001).

При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между СТР-1 и ${\rm HbA_{lc}}$ (r=-0,31; p=0,012) и прямая, высокой степени зависимости — между ${\rm TIMP-1}$ и ${\rm HbA_{lc}}$ (r=0,73; p=0,005).

Показатели, отражающие функциональное состояние артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых, представлены в таблице 2.

При сравнительной оценке показателей функционального состояния артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных с ДКМ статистически значимо выше были индекс CAVI1 (p<0,001), индекс аугментации R-AI по сравнению со второй группой (p=0,045). Остальные показатели статистически значимо между группами не различались. В первой группе индекс CAVI1 у 10 (43,5%) больных превышал нормальные значения (>9) (p<0,001)

Таблица 2 Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых (n=48)

Показатель	Первая группа (ДКМ, n=23)	Вторая группа (здоровые, n=25)	Р
R-PWV, м/c	11,33 [4,56;18,22]	10,21 [3,89;13,05	0,121
L-PWV, м/c	11,88 [4,22;17,48]	10,05 [3,19;12,98]	0,098
PWVcf, м/c	10,23 [4,25;15,65]	9,06 [2,92;11,12]	0,256
CAVI1	9,05±1,85	7,43±1,37	<0,001
PWV аорты, м/с	5,98±1,75	5,06±1,42	0,053
C-PWV, м/c	3,78 [1,45;7,01]	3,08 [1,20;7,56]	0,173
R-Al	1,78 [1,43;2,08]	1,32 [1,07;1,58]	0,045
C-Al	1,56 [1,26;2,01]	1,40 [1,01;2,09]	0,091
R-ABI	1,06±0,11	1,07±0,10	0,744
L-ABI	1,05±0,12	1,07±0,10	0,536

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

по сравнению со второй группой), у 7 (30,4%) пациентов был в "серой зоне" (8-9) (p=0,502 по сравнению со второй группой), у остальных — в диапазоне нормальных значений (<8) (p=0,071 по сравнению со второй группой). Во второй группе у 11 (44%) пациентов индекс CAVI1 был в "серой зоне", у остальных — в диапазоне нормальных значений.

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямые, высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между индексом CAVI1 и $\mathrm{HbA}_{\mathrm{lc}}$ (r=0,56; p=0,008), а также прямые средней степени зависимости между индексом CAVI1 и Nt -proBNP (r=0,39; p=0,015), и $\mathrm{TIMP1}$ (r=0,43; p=0,002).

Обсуждение

В нашем исследовании частота встречаемости ДКМ составила 18,7%. Отсутствие четких диагностических критериев ДКМ не позволяет дать точную оценку ее распространенности. В самом большом по количеству включенных больных (n=2042) популяционном исследовании Dandamuli S, et al. найдено, что распространенность ДКМ в общей популяции составляет 1,1%, среди больных СД 2 типа — 16,9% [5]. Причем у 83% больных с ДКМ регистрировалась ДД ЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ. В целом распространенность ДД ЛЖ среди больных с СД 2 типа составила 54,4%. Авторы подтвердили, что развитие ДКМ взаимосвязано с крайне неблагоприятным прогнозом: через 3 года у каждого десятого больного развивается ХСН, через 9 лет каждый пятый пациент умирает от осложнений ХСН и СД 2 типа.

В нашем исследовании мы подтвердили, что развитие ДД ЛЖ может быть связано не только с СД 2 типа, но и ожирением, уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений, что ставит под сомнение значение ДД ЛЖ для подтверждения диагноза ДКМ. Есть данные о том, что риск развития систолической

дисфункции ЛЖ при ДКМ превышен более, чем в 2 раза, ДД ЛЖ — только в 1,7 раза [5]. Кроме того, в популяционном исследовании Chau K, et al. найдено, что ДД ЛЖ может регистрировать у 26,2% здоровых лиц в течение 20 лет наблюдения, и связана с наличием ожирения, САД и увеличением уровня триглицеридов [6]. В другом проспективном популяционном исследовании при длительном наблюдении продемонстрировано, что по мере увеличения ИМТ у здоровых мужчин среднего возраста увеличивается риск развития ДД ЛЖ и гипертрофии ЛЖ [7].

В нашем исследовании выявлено, что при ДКМ концентрация Nt-proBNP была статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц, но в диапазоне нормальных значений. В экспериментальном исследовании Zheng W, et al. показано, что при СД 2 типа увеличивается не только уровень общего холестерина, триглицеридов, но и натрийуретических пептидов и маркеров воспаления [8]. Более того, Male K, et al. в экспериментальном исследовании объясняют механизм увеличения Nt-proBNP при ДКМ [9]. Они предполагают, что одним из патогенетических механизмов повышения Nt-proBNP при ДКМ является ацетилирование гистонов, ядерных белков, участвующих в упаковке нитей ДНК в ядре, и эпигенетической регуляции ядерных процессов, в регионах-промоутерах генов системы натрийуретических пептидов А ингибирование ацетилирования гистонов авторы рассматривают как новую терапевтическую мишень в лечении ДКМ.

Как и в нашей работе, в исследовании El-Din DSS, et al. найдено увеличение TIMP1 у больных с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении со здоровыми лицами среднего возраста, отражающее процесс повышенного коллагенообразования [10]. Причем данный показатель нарастал по мере развития у больных заболеваний сердца и сосудов. Снижение пропептида проколлагена I типа у боль-

ных СД 2 типа обнаружено в работе Ihm SH, et al., что, в свою очередь, отражает замедление процессов коллагенолиза [11]. Именно отложение коллагена I типа в фибробластах, как представлено в экспериментальных исследованиях, играет важную роль в формировании фиброз миокарда.

Увеличение маркеров фиброза взаимосвязано с не только с поражением миокарда, но и с увеличением жесткости артериального русла даже у здоровых молодых лиц [12].

В ряде исследований подтверждено, что жесткость артериальной стенки повышается не только при СД 2 типа, но и у больных с предиабетом и метаболическим синдромом.

Предпосылкой к тому, что у больных ДКМ происходят параллельные процессы перестройки и сердца и сосудов, стал ретроспективный анализ Park SY, et al., в котором при обследовании 219 больных с СД 2 типа без патологии сердца и сосудов найдено, что индекс CAVI1, отражающий истинную жесткость артерий не зависящую от АД, является наиболее чувствительным ранним маркером развития сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза [13]. Аналогичные данные были получено ранее в наблюдательном исследовании LOD-DIABETES (Central Blood Pressure and Pulse Wave Velocity: Relationship to Target Organ Damage and Cardiovascular Morbidity-mortality in Diabetic Patients. An Observational Prospective Study), но у больных СД 2 типа с микрососудистыми осложнениями [14]. В исследовании Liu J, et al., как и в нашей работе, найдено, что индекс CAVI1 взаимосвязан с NtproBNP, который отражает миокардиальный стресс, как у лиц без АГ, ИБС и СД 2 типа, так и при наличии этих заболеваний [15].

В настоящее время продолжаются поиски новых маркеров ДКМ. Наиболее перспективным направле-

нием в этом отношении считается оценка концентрации микро-РНК в крови, как наиболее ранний критерий поражения миокарда [16].

Заключение

С учетом клинических критериев и наличия ДД ЛЖ частота ДКМ у больных с вновь выявленным СД 2 типа составила 18,7%. ДД ЛЖ была взаимосвязана не только с СД 2 типа, но и с ожирением, уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений, что подвергает сомнению данный критерий как патогномоничный для ДКМ. Концентрация Nt-proBNP в крови в диапазоне нормальных значений 76,23±14,47 пг/мл, не достигающих диагностических критериев ХСН, может быть рассмотрена как дополнительный маркер ДКМ. Повышенное коллагенообразование в миокарде как один из основных патогенетических механизмов развития ДКМ в работе подтверждено статистически значимым увеличением в крови концентрации TIMP-1 и снижением концентрации СТР-1. ДКМ сопровождается не только миокардиальной дисфункцией, но и перестройкой артерий, что проявляется увеличением истинной жесткости артерий, оцененной по индексу CAVI1 при проведении объемной сфигмоплетизмографии. Наличие статистически значимой взаимосвязи между индексом CAVI1 и NtproBNP и TIMP1 указывает на то, что при формировании ДКМ происходят два параллельных процесса, проявляющихся как ремоделированием сердца, так и функциональной перестройкой артерий. Поэтому предполагается, что индекс CAVI1 может быть также рассмотрен как дополнительный маркер ДКМ.

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

Литература/References

- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol. 1972;30:595-602.
- Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. Am J Med. 2008;121:748-57. doi:10.1016/j. amjmed.2008.03.046.
- Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):28. doi:10.1186/s12933-017-0506-x.
- Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J, et al. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? Diabetol Metab Syndr. 2017;9:21. doi:10.1186/ s13098-017-0219-z.
- Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, et al. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. J Card Fail. 2014;20(5):304-9. doi:10.1016/j.cardfail.2014.02.007.
- Chau K, Girerd N, Magnusson M, et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. Clin Res Cardiol. 2018;107(10):887-96. doi:10.1007/s00392-018-1259-6.
- Nielsen ML, Pareek M, Gerke O, et al. Greater body mass index is a better predictor
 of subclinical cardiac damage at long-term follow-up in men than is insulin sensitivity:
 a prospective, population-based cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:168.
 doi:10.1186/s12872-015-0165-3.
- Zheng W, Shang X, Zhang C, et al. The Effects of Carvedilol on Cardiac Function and the AKT/XIAP Signaling Pathway in Diabetic Cardiomyopathy Rats. Cardiology. 2017;136(3):204-11. doi:10.1159/000450825.

- Malek V, Sharma N, Gaikwad AB. Histone Acetylation Regulates Natriuretic Peptides and Neprilysin Gene Expressions in Diabetic Cardiomyopathy and Nephropathy. Curr Mol Pharmacol. 2019;12(1):61-71. doi:10.2174/1874467212666181122092300.
- El-Din DSS. Amin Al, Egiza AO. Utility of Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 and Osteopontin as Prospective Biomarkers of Early Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(2):314-9. doi:10.3889/oamjms.2018.081.
- Ihm SH, Youn HJ, Shin DI, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus. Int J Cardiol. 2007;122(3):e36-8. doi:10.1016/j.ijcard.2007.07.057.
- Sorokin AV, Kotani K, Bushueva O. Association of matrix metalloproteinase 3 and γ-glutamyltransferase 1 gene polymorphisms with the cardio-ankle vascular index in young Russians. Cardiol Young. 2016;26(6):1238-40. doi:10.1017/S104795111600069X.
- Park SY, Chin SO, Rhee SY, et al. Cardio-Ankle Vascular Index as a Surrogate Marker of Early Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Koreans with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2018;42(4):285-95. doi:10.4093/dmj.2017.0080.
- Gómez-Marcos MÁ, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascularstructure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report.Cardiovasc Diabetol. 2015;14:7. doi:10.1186/s12933-014-0167-y.
- Liu J, Liu H, Zhao H, et al. Descriptive study of relationship between cardio-ankle vascular index and biomarkers in vascular-related diseases. Clin Exp Hypertens. 2017;39(5):468-72. doi:10.1080/10641963.2016.1273.
- Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. Korean J Intern Med. 2017;32(3):404-21. doi:10.3904/kjim.2016.208.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-48-54 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Варианты клинического течения, исходы и прогноз гипертрофической необструктивной кардиомиопатии — результаты длительного наблюдения

Богданов Д. В., Шапошник И. И.

Цель. На основании результатов длительного наблюдения выделить клинические варианты течения гипертрофической необструктивной кардиомиопатии (ГНКМП) и разработать критерии прогрессирования заболевания.

Материал и методы. Оценивали результаты длительного наблюдения 97 пациентов с ГНКМП, мужчин — 57 (58,8%), женщин — 40 (41,2%), средний возраст — $42,5\pm1,52$ года (М \pm о). Средняя длительность наблюдения — $11,0\pm5,73$ года. Методы исследования: физикальное обследование, ЭКГ, суточный монитор ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма, эхокардиография (ЭхоКГ) с допплерографией. Методика динамического наблюдения: повторный осмотр больных с проведением физического и инструментального исследования.

Результаты. Клиническое прогрессирование выявили у 46 (47,4%) больных. Наиболее частые варианты прогрессирования — нарастание хронической сердечной недостаточности (54,3%), нарушений ритма сердца (45,7%) и смешанный вариант (37%). Усугубление изменений ЭхоКГ обнаружено у 43 (44,3%) больных. Наиболее частые варианты прогрессирования: сочетание различных вариантов динамики (79,1%), в том числе снижение подвижности стенок левого желудочка (67,4%), увеличение левого предсердия (58,1%), нарастание диастолической дисфункции (67,4%). Нарастание гипертрофии миокарда отмечено лишь в 3 случаях. В 5 (5,15%) случаях развилась дилатационная стадия ГНКМП. Предложена бальная модель оценки возможности прогрессирования, включающая в себя длительность ГНКМП >20 лет, исходную хроническую сердечную недостаточность II ФК и выше, >2 клинических проявлений заболевания, индекс массы миокарда левого желудочка >200 г/м², индекс объема левого предсердия >34,0 мл/м², минутный объем кровообращения <5 л/мин, снижение показателей вариабельности сердечного ритма.

Заключение. ГНКМП — заболевание с серьезным прогнозом, прогрессирующее у 64% пациентов, чаще при длительном течении. Клиническое прогрессирование ГНКМП проявлялось разнообразной динамикой жалоб. Структурнофункциональное прогрессирование проявлялось преимущественно сочетанием различных вариантов динамики (в 79,1% случаев), в том числе снижением подвижности стенок левого желудочка, увеличением левого предсердия, усугублением диастолической дисфункции, но не нарастанием гипертрофии миокарда. Основные критерии прогрессирования: длительность заболевания >20 лет, исходная хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше, ≥2 клинических проявлений заболевания, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка и объема левого предсердия, снижение минутного объёма и показателей вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Богданов Д. В.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6641-6178, ResearcherID: Y-1854-2019, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730.

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

 ${\sf AK-aoptaльный}$ клапан, ${\sf BCP-bapua6eльность}$ сердечного ритма, ${\sf BCC-bapua6en}$ внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГНКМП — необструктивная ГКМП, ГОКМП — гипертрофическая обструктивная КМП, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, Д-ГКМП — дилатационная стадия ГКМП, ДДФ — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ММЛЖ масса миокарда левого желудочка, МО — минутный объем, ПЖ — правый желудочек, СМ ЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТК — трехстворчатый клапан, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка в диастолу, $\Phi B - \Phi$ ракция выброса, $\Phi \Pi - \Phi$ ибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, Е/А — соотношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения, RR — относительный риск.

Рукопись получена 12.09.2019 Рецензия получена 09.10.2019 Принята к публикации 21.10.2019



Для цитирования: Богданов Д. В., Шапошник И. И. Варианты клинического течения, исходы и прогноз гипертрофической необструктивной кардиомиопатии — результаты длительного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):48–54 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-48-54

Clinical variants, outcomes and prognosis of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy: results of long-term follow-up

Bogdanov D. V., Shaposhnik I. I.

Aim. Based on the results of a long-term follow-up, to determine the clinical variants of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy (HNOCM) and develop criteria for the progression of the disease.

Material and methods. The results of long-term follow-up were evaluated for 97 patients with HNOCM, men - 57 (58,8%), women - 40 (41,2%), average age - 42,5±1,52 years (M± σ). The average follow-up was 11,0±5,73 years. Research methods were physical examination, electrocardiography (ECG), 24-hour ECG

monitoring with assessment of heart rate variability, Doppler echocardiography (echo). Physical and instrumental re-examination of patients was used for determining of changes.

Results. Clinical progression was detected in 46 (47,4%) patients. The most common progression variants were deterioration of chronic heart failure (54,3%), cardiac arrhythmias (45,7%) and a combined one (37%). The aggravation of echo data was found in 43 (44,3%) patients. The most frequent progression variants were

combination of different dynamics scenarios (79,1%), including a decrease in the mobility of left ventricle walls (67,4%), an increase of left atrium dimension (58,1%), and diastolic dysfunction deterioration (67,4%). Aggravation of myocardial hypertrophy was noted in only 3 cases. In 5 (5,15%) cases, the dilation stage of HNOCM was recorded. A scoring model for assessing of progression risk were proposed. It includes the duration of HNOCM >20 years, baseline \ge II FC chronic heart failure, \ge 2 clinical manifestations of the disease, left ventricular myocardial mass index >200 g/m², left atrial volume index >34,0 ml/m², cardiac output <5 l/min, decrease in heart rate variability.

Conclusion. HNOCM is a disease with a complicated prognosis, progressing in 64% of patients, more often with a long course. The clinical progression of HNOCM was manifested by the diverse dynamics of complaints. Structural and functional progression was manifested mainly by a combination of different dynamics variants (in 79,1% of cases), including a decrease in the mobility of left ventricular walls, an increase of left atrium dimension, aggravation of diastolic dysfunction, but not deterioration of myocardial hypertrophy. The main criteria for progression: disease duration >20 years, baseline ≥II FC chronic heart failure, ≥2 clinical manifestations of the disease, increase of left ventricular myocardial mass index and left atrial volume index, decrease of cardiac output and heart rate variability.

Key words: hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy, chronic heart failure, cardiac arrhythmias.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Bogdanov D. V. ORCID: 0000-0002-6641-6178, ResearcherID: Y-1854-2019, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730.

Received: 12.09.2019 Revision Received: 09.10.2019 Accepted: 21.10.2019

For citation: Bogdanov D.V., Shaposhnik I.I. Clinical variants, outcomes and prognosis of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy: results of long-term follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):48–54. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-48-54

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) одна из наиболее изученных первичных кардиомиопатий. Существующие клинические рекомендации уделяют наибольшее внимание гипертрофической обструктивной КМП (ГОКМП) ввиду наличия достаточно четких диагностических критериев и плохого прогноза [1, 2]. Работ, посвященных клинике и длительному наблюдению пациентов при необструктивной ГКМП (ГНКМП) немного [3, 4]. Выделенные к настоящему времени варианты течения ГКМП [5, 6] не отражают в полной мере клинический полиморфизм заболевания. Нами в течение длительного времени (>20 лет) проводилось наблюдение за пациентами с различными формами и вариантами течения ГКМП. С 2010г выполнялось исследование по оценке результатов длительного наблюдения при ГНКМП. По итогам исследования опубликован ряд статей [7-9] и диссертация, в которой были предложены клинические варианты течения ГНКМП, разработаны критерии прогрессирования. Настоящая статья подводит итог выполненных ранее исследований, резюмируя их для широкого круга читателей.

Цель работы: на основании результатов длительного наблюдения выделить клинические варианты течения гипертрофической необструктивной кардиомиопатии (ГНКМП) и разработать критерии прогрессирования заболевания.

Материал и методы

Обследование больных осуществлялось в рамках диспансерного наблюдения пациентов. Исследование выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Получено положительное заключение этического комитета ВУЗа. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования. Описательное исследование по типу проспективного наблюдения без группы сравнения.

В исследование вошли данные 97 пациентов с ГНКМП, мужчин — 57 (58,8%), женщин — 40 (41,2%), средний возраст — 42,5 \pm 1,52 года (М \pm σ). Семейная форма заболевания диагностирована у 12 (12,4%) человек. По возрасту начала (выявления) заболевания больные распределялись следующим образом: до 39 лет — 65 (67%), \geq 40 лет — 32 (33%) человек. Объем выборки определялся наличием критериев включения/невключения/исключения при обследовании пациентов с кардиомиопатиями, направляемых на консультацию к авторам исследования из различных лечебных учреждений.

Диагноз ГНКМП устанавливали согласно существующим рекомендациям [1]. Критерии включения — наличие признаков ГНКМП: толщина миокарда левого желудочка (ЛЖ) ≥1,5 см; отсутствие признаков других заболеваний, которые могли привести к гипертрофии (отсутствие объяснения ее появления повышением нагрузки и давления); отсутствие обструкции желудочков (градиент обструкции ≤30 мм рт.ст.). Критерии невключения: признаки другой кардиологической патологии, способной привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ, в т.ч. фенокопий ГКМП. Критерии исключения: выявление признаков другой кардиологической патологии в ходе обследования.

Исследование больных начинали со сбора подробного анамнеза. Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) устанавливали согласно существующим критериям [10]. Применяли опросник шкалы оценки клинического состояния, что позволило оценивать выраженность ХСН в динамике по анамнестическим данным, поскольку часть пациентов была обследована ретроспективно. Применяли

показатель среднего ФК ХСН в группах, рассчитанный как среднее арифметическое значений ФК ХСН пациентов группы. Использован также показатель "среднего числа жалоб", каждый вид жалоб принимали за 1 балл и конкретный больной характеризовался суммой баллов.

Объективный осмотр и физикальное исследование проводили по общепринятой схеме. ЭКГ регистрировали на аппаратах "6-NEK" и "Mingograph". Использовали общепринятые ЭКГ-критерии гипертрофии полостей сердца [11]. Суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) проводили при помощи системы Кардиотехника-4000 (ИНКАРТ, Россия). При исследовании ВСР пациенты находились на обычном физиологическом режиме. Анализировали суточную запись ЭКГ за 24 ч, в дневное и ночное время. Оценивали показатели временного анализа с учетом крайних значений, соответствующих "точкам разделения", при снижении параметров ВСР ниже которых отмечен рост риска смерти. Учитывали нормативные данные основных показателей [12].

При ЭхоКГ-исследовании использовали аппараты Hewlett-Packard "SONOS 100CF" и Samsung MEDISON "ЕКО7 гиз". Применяли основные ЭхоКГ-позиции [13]. В расчеты выносили максимальные значения толщины стенок ЛЖ, оценивали толщину стенок в диастолу и систолу, экскурсию стенки. Размер полости ЛЖ измеряли в диастолу и систолу, рассчитывали минутный объем (МО). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле ASE с определением индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по методике Симпсона. Для оценки систолической функции ЛЖ применяли также показатель фракции укорочения средних волокон (ФУСВ) [14].

Всем пациентам определяли линейные размеры левого предсердия (ЛП) и индекс ЛП (ИЛП). У 69 больных (мужчин — 44, женщин — 25) рассчитан объем ЛП и индекс объема ЛП (ИОЛП). ИЛП \geqslant 2,30 см/м², ИОЛП >34 мл/м² считали увеличенными. ЭхоКГ-исследование правого желудочка (ПЖ) проводили из левого парастернального доступа в позиции длинной оси ЛЖ, в М-режиме.

Допплер-ЭхоКГ выполняли с использованием датчика 2,5 МНz в постоянно-волновом и импульсном режимах в стандартных позициях. Градиент обструкции ЛЖ рассчитывали автоматически по пиковой скорости. Определяли основные параметры кровотока на клапанах. Глобальную диастолическую функцию оценивали путем измерения Е/А МК и ряда других общепринятых показателей [10]. Типы диастолической дисфункции (ДДФ) выделяли по соотношению данных параметров. У 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) проведена оценка диастолической функции ЛЖ с помощью тканевого допплеровского исследования.

Методика динамического наблюдения включала в себя повторный осмотр больных с проведением физического и инструментального исследования. ЭхоКГ в динамике выполнялась одним и тем же врачом. Учитывали результаты первого и последнего исследования. Прогрессирование клиники заболевания принимали в случае появления новых клинических проявлений либо усугублении существующих. Структурно-функциональное прогрессирование (динамику ЭхоКГ) принимали при изменении линейного размера в динамике на ≥0,2 см, прочих показателей более чем на 25%. Каждый больной за время наблюдения осмотрен от 2 до 4 раз. Наблюдение в динамике с повторным ЭхоКГ-исследованием провели за 60 (61,9%) пациентами. У 37 (38,1%) больных течение ГНКМП проанализировано на основании данных анамнеза. За время наблюдения умерли 4 больных, в 2 случаях — внезапная сердечная смерть (ВСС), в 2 случаях — прогрессирование ХСН. По другим причинам из исследования выбыли 5 человек, в их числе 3 умерли от внесердечных причин. Наблюдение в срок до 10 лет проведено за 65 (67,0%) больными, ≥10 лет — за 32 (33,0%), в т.ч. ≥ 20 лет — за 6 (6,20%). Средняя длительность наблюдения — $11,0\pm5,73$ года, $M\pm\sigma$.

Статистическая обработка материала выполнена при помощи программ STATISTICA версии 8.0.359.0, SPSS Statistics версии 17.0.0, Microsoft Office Excel 2010. Использовали непараметрические критерии согласия, корреляционный, регрессионный анализ. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, решение о различии групповых средних принимали при р<0,05 (5%). Для параметров с распределением, отличным от нормального, приведена медиана и перцентили P25 и P75 (Ме [P25;P75]). Прочие показатели представлены в виде М± σ , где М — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение. В таблице 1 приведены основные статистические методики.

Рассчитывали относительный риск (RR) по общепринятым формулам, результат в таблицах приведен в виде: RR±стандартная ошибка, а также 95% доверительный интервал (ДИ). Для описания взаимосвязей между различными зависимыми показателями выполняли регрессионный анализ. Для построения математических моделей использовали методику пошагового дискриминантного анализа.

Результаты

В процессе длительного наблюдения больных ГНКМП клиническое прогрессирование выявлено у 46 (47,4%) больных. В таблице 2 приведены основные клинические варианты прогрессирования, при смешанном варианте в динамике появлялись сразу несколько дополнительных клинических проявлений. Представлена доля данных вариантов в общем числе пациентов с клиническим прогрессированием.

Таблица 1 Основные статистические метолики

Вид взаимосвязей	Метод
Независимые между собой группы	критерии Вальда- Вольфовица, Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова
Групповые средние в динамике	критерий знаков и критерий знаковых рангов Уилкоксона
Относительные величины	критерий χ^2 с поправкой Йетса
Корреляционные зависимости	коэффициенты ранговой корреляции, значимые статистики соответствовали коэффициенту ранговой корреляции r>0,362, p<0,05

Таблица 2 Основные клинические варианты прогрессирования у 46 больных ГНКМП

Вариант прогрессирования	Число больных	%
Появление стенокардии	7	15,2
Появление синкопальных состояний	3	6,5
Появление кардиалгий	8	17,4
Появление фибрилляции предсердий	4	8,7
Появление "аритмических" жалоб	21	45,7
Усугубление ХСН	25	54,3
Смешанный вариант прогрессирования	17	37,0

Таблица З Варианты динамики ЭхоКГ у 43 больных ГНКМП

Вариант динамики	Число больных	%
Снижение ФВ от исходной на 25% и более	10	23,2
Снижение ФВ <45% и увеличение полости ЛЖ	5	11,7
Усугубление диастолической дисфункции	29	67,4
Снижение подвижности стенок	29	67,4
Увеличение левого предсердия	25	58,1
Увеличение полости ПЖ	11	25,6
Увеличение массы миокарда ЛЖ	14	32,6
Сочетание различных вариантов динамики	34	79,1

Самый частый вариант прогрессирования — усугубление ХСН, затем — появление "аритмических" жалоб и кардиалгий. У 16 (16,5%) из 97 больных имела место артериальная гипертензия (АГ), выявленная после установления диагноза ГНКМП. Данные пациенты наблюдались в среднем $12,8\pm12,4$ года, $M\pm\sigma$.

Усугубление изменений ЭхоКГ обнаружено у 43 (44,3%) больных. При этом в 16 случаях динамика ЭхоКГ не сопровождалась динамикой клинических проявлений. Истинно стабильными можно считать лишь 35 (36,1%) больных — 3 бессимптомных и 32 с минимальными клиническими проявлениями заболевания. На рисунке 1 представлены варианты течения ГНКМП.



Рис. 1. Варианты течения ГНКМП.

В таблице 3 представлены основные варианты динамики ЭхоКГ. Среди вариантов динамики ЭхоКГ преобладали снижение подвижности стенок и увеличение ЛП. Случаи увеличения толщины стенок наблюдались в 3 случаях у молодых пациентов. Сочетание различных вариантов структурно-функционального прогрессирования имело место у 79% больных. В динамике увеличились размеры ЛП, а также скорость потока на легочной артерии (ЛА). Четкой динамики ММЛЖ и толщины его стенок не отмечено.

В таблице 4 представлено сравнение структурно-функциональных параметров у 60 пациентов с ГНКМП исходно и в динамике. Как видно из таблицы, в динамике статистически значимо увеличились размеры ЛП, но не толщина стенок и масса миокарда.

При сравнении основных структурно-функциональных параметров в зависимости от наличия динамики показателей ЭхоКГ статистически значимые различия выявлены для максимального размера ЛП. У пациентов с наличием динамики ЭхоКГ он соста-

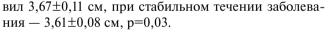
Таблица 4

Динамика структурно- функциональных параметров у 60 больных ГНКМП

Показатель	Исходное	Динамика	р
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), см	1,86±0,07	1,91±0,06	0,55
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,63±0,10	4,56±0,12	0,12
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,09±0,03	1,09±0,03	1,00
Максимальный размер ЛП, см	3,64±0,07	3,92±0,11	0,04
Минимальный размер ЛП, см	2,61±0,08	2,97±0,11	0,02
ММЛЖ, г	344±18,5	343±15,9	0,96
ИММЛЖ. г/м ²	188±12.7	185±8.96	0.08

Таблица 5 Коэффициенты канонической дискриминантной функции для оценки возможности прогрессирования ГНКМП и вид полученной функции

Предиктор	Коэффициенты	
Аритмические жалобы (АЖ, 0 $-$ нет, 1 $-$ есть)	4,040	
Фибрилляция предсердий (ФП, 0 — нет, 1 — есть)	5,983	
Депрессия $ST_{_{\rm I}}$ (Д $ST_{_{\rm I}}$, 0 — нет, 1 — есть)	-1,780	
$S_{V1(V2)} \leqslant 2$ мм ($S_{V1(V2)}, 0$ — нет, 1 — есть)	5,392	
ЧСС, уд./мин	-0,117	
Минутный объем (МО), л/мин	0,046	
Экскурсия передней стенки ПЖ (ЭПСПЖ), см	-6,901	
ИЛП, cм/м ²	-1,808	
(Константа)	14,329	
Функция =АЖ*4,040+ФП*5,983–Д ST,*1,780+S $_{V1(V2)}$ *5,392–ЧСС*0,117+МО*0,046––ЭПСПЖ*6,901–ИЛП*1,808+14,329		
Прогрессирование	Функция	
0	-3,475	
1	2,941	
Прогрессирование ГНКМП соответствует значению функции >-0,267 (точка разделения)		



Корреляционный анализ показал связь прогрессирования заболевания с его длительностью. Для длительности \geqslant 20 лет и для наличия любого прогрессирования коэффициент корреляции (r) составил 0,575; для длительности 10-19 лет и наличия клинического прогрессирования r=0,637 (p<0,05 в обоих случаях).

При снижении основных параметров ВСР прогрессирование ХСН отмечено у 10 (18,9%) пациентов из 33, при сохранной ВСР — у 4 (7,55%) из 20, RR=1,51 \pm 0,52 (95% ДИ 0,55-4,19), χ^2 =0,68, p>0,05. Снижение в динамике подвижности стенок ЛЖ в первой группе имело место у 13 (24,5%) больных, во второй — у 6 (11,3%), RR=1,31 \pm 0,40 (95% ДИ 0,60-2,90), χ^2 =0,48, p>0,05. Можно предполагать связь снижения ВСР с прогрессированием заболевания. Для ИОЛП >34,0 мл/м 2 обнаружена отрицательная корреляция со стабильным течением заболевания (г=-0,480 при p<0,05).

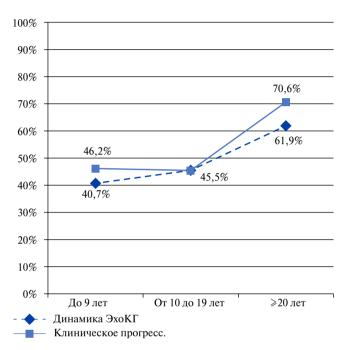


Рис. 2. Частота возникновения клинического прогрессирования и динамики ЭхоКГ в зависимости от длительности ГНКМП.

Присутствие "псевдонормального" и рестриктивного типов ДДФ соответствовало ОР прогрессирования >1 (для псевдонормального типа RR=1,14 \pm 0,22, 95% ДИ 0,74-1,75; для рестриктивного RR=1,06 \pm 0,72, 95% ДИ 0,26-4,29; p<0,05).

Проведен дискриминантный анализ с целью создания математической модели для предсказания прогрессирования ГНКМП (табл. 5). Группы разделяли по показателю прогрессирования (как клинического, так и динамики $9xoK\Gamma$), где прогрессирование =1, стабильное течение =0,6. 7,2% исходных сгруппированных наблюдений было классифицировано правильно. Чувствительность модели составила 78,6%, специфичность — 58,3%.

Валидизация модели: 30 пациентов с ГНКМП, 17 мужчин и 13 женщин, средний возраст 45,0 [36,0;51,0] года (Ме [P25;P75]), прогрессирование — у 16 больных. Подгруппа создана путем автоматической рандомизации 33 пациентов, не вошедших в группу построения дискриминантной модели. Чувствитель-

Таблица 6 Балльная шкала оценки прогрессирования ГНКМП

Предиктор	Баллы	
Большие предикторы		
Стаж заболевания >20 лет	1	
ХСН II ФК и выше	1	
≽2 клинических проявлений	1	
Стенокардия	1	
Прогрессирование заболевания ожидаемо при сумме 3 и более баллов		
Малые предикторы		
Нарушения ритма	1	
Фибрилляция предсердий	1	
ИММЛЖ >200 г/м ²	1	
ИЛП >2,40 cм/м ²	1	
ИОЛП >34,0 мл/м ²	1	
МО <5 л/мин	1	
Снижение ВСР	1	
ЧСС <60 или >80 уд./мин	1	
S _{V1(V2)} ≤2 мм	1	
Депрессия ST	1	
Прогрессирование заболевания ожидаемо при сумме 2 и более баллов для больших плюс 4 и более баллов для малых предикторов, либо при общей сумме более 5 баллов		

ность модели составила 63%, специфичность — 86%, диагностическая точность — 73%.

У 5 (5,15%) пациентов в динамике возникло увеличение КДРЛЖ \geqslant 6,0 см (максимально 6,30 см). При этом отмечали увеличение одышки, повышение ФК ХСН (у 3 пациентов), и/или учащение жалоб на перебои в работе сердца и сердцебиения (у 3 пациентов), у 2 больных — учащение эпизодов синкопальных состояний, вероятно, связанных с нарушениями ритма. Речь идет о так называемой дилатационной стадии ГКМП (Д-ГКМП).

Итак, можно предположить, что при ГНКМП первоначально возникало увеличение ЛП, параллельное прогрессированию ДДФ, затем — снижение ФВ. Нарушения сократимости стенок могли присутствовать исходно, но их прогрессирование нарастало после 20 лет стажа заболевания. На рисунке 2 представлена связь клинического прогрессирования и динамики ЭхоКГ с длительностью заболевания по трём временным периодам. С учетом полученных выше результатов, можно предложить балльную шкалу оценки прогрессирования ГНКМП (табл. 6).

Обсуждение

Обычно указывается, что стабильное течение заболевания имело место в 25-70% случаев ГКМП, в т.ч. и при ГНКМП [3-5]. В исследованной нами группе клиническое прогрессирование имело место в 47,4% случаев. Следовательно, клинически стабильными оставались 52,6% пациентов. В целом это соответствует литературным данным, разброс числа

пациентов с различными вариантами течения отражал особенности отбора и длительность наблюдения, а также различия использования термина "прогрессирование" — с точки зрения клинических либо структурно-функциональных нарушений. В наблюдавшейся нами группе число пациентов с прогрессированием заболевания нарастало по мере продолжения наблюдения. Группа со стабильным течением оказалась неоднородной — в нее вошли как первично бессимптомные пациенты, так и больные с минимальным количеством жалоб. Усугубление "аритмических" жалоб по частоте уступало лишь прогрессированию ХСН. В то же время, смешанный вариант прогрессирования имел место у 37,0% пациентов, а прочие варианты — в 6-17% случаев. У 17,4% пациентов в динамике появились кардиалгии. Таким образом, помимо общепринятых вариантов прогрессирования заболевания могут существовать и такие их виды, как появление "аритмических" жалоб и кардиалгий. Структурно-функциональная динамика при ГНКМП не была параллельной развитию клиники. У 16 пациентов усугубление структурно-функциональных проявлений имело место без отрицательной клинической динамики. Таким образом, группа больных с прогрессированием увеличилась до 62 (63,9%) пациентов. Это заставляет считать ГНКМП заболеванием с серьезным прогнозом, с неуклонным прогрессированием в течение времени. Наиболее часто динамика структурнофункциональных параметров при ГНКМП проявлялась снижением подвижности стенок, увеличением ЛП, усугублением диастолической дисфункции. Это сходно с динамикой, выявленной другими исследователями [5, 15]. Нами не обнаружено утолщение стенок в динамике, хотя такие данные приводят другие авторы [3]. Переход в Д-ГКМП имел место в 5,15% случаев, что несколько реже, чем по литературным данным [3, 15], хотя частота такой динамики зависит от особенностей выборки. Предложена балльная система оценки возможности прогрессирования ГНКМП, пригодная для практического применения.

Заключение

- 1. ГНКМП заболевание с серьезным прогнозом. При длительном наблюдении выделены два основных варианта течения ГНКМП: с прогрессированием (63,9%) и со стабильным течением (36,1%). Прогрессирование встречалось чаще у пациентов с длительным течением заболевания, с исходно большими размерами ЛП.
- 2. Клиническое прогрессирование ГНКМП проявлялось разнообразной динамикой жалоб преимущественно усугублением хронической сердечной недостаточности (54,3%), нарушениями сердечного ритма (45,7%) и смешанным вариантом с отрицатель-

ной динамикой различных клинических проявлений (37,0%).

3. Структурно-функциональное прогрессирование ГНКМП проявлялось преимущественно сочетанием различных вариантов динамики (79,1% случаев), в т.ч. снижением подвижности стенок левого желудочка, увеличением ЛП, усугублением диастолической дисфункции, но не нарастанием гипертрофии миокарда.

Литература/References

- Elliott P.M. Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). Eur Heart J. 2014;35,30:2010-20. doi:10.1093/eurhearti/eht439.
- Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VYu. Hypertrophic Cardiomyopathy. М.: GEHOTAR Media, 2011. р. 392. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. р. 392. ISBN 978-5-9704-1658-7.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy >=60 years of age. Circulation. 2013;127,5:585-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136085.
- Komissarova SM. Primary hypertrophic cardiomyopathy: frequency of occurrence in the Republic of Belarus, course options, choice of therapy, prediction determination. Kardiologiya v Belarusi. 2009;1(02):64-74. (In Russ.) Комиссарова С.М. Первичная гипертрофическая кардиомиопатия: частота встречаемости в республике Беларусь, варианты течения, выбор терапии, определение прогноза. Кардиология в Беларуси. 2009;1(02):64-74.
- Komissarova SM, Vajhanskaya TG, Shket AP. National recommendations "Diagnosis and treatment of primary hypertrophic cardiomyopathy" Minsk.: 2010. p. 36. (In Russ.) Комиссарова С. М., Вайханская Т. Г., Шкет А. П. Национальные рекомендации "Диагностика и лечение первичной гипертрофической кардиомиопатии". Минск. 2010. 36 с.
- Bogdanov DV, Bolotov AA. Differential diagnosis of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. Modern problems of science and education. 2014;6. (In Russ.) Богданов Д. В., Болотов А.А. Дифференциальная диагностика гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. Современные проблемы науки и образования. 2014;6. http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16570 (11 september 2019).
- Bogdanov DV. Variants of the course and predictors of disease progression in hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. Modern problems of science and education. 2015;5. (In Russ.) Богданов Д. В. Варианты течения и предикторы прогрессирования заболевания при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. Современные

4. Критерии прогрессирования ГНКМП: длительность заболевания >20 лет, исходная ХСН II ФК и выше, ≥ 2 клинических проявлений заболевания, ИММЛЖ >200 г/м², ИОЛП >34,0 мл/м², МО <5 л/мин, снижение показателей ВСР.

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

- проблемы науки и образования. 2015;5. http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21915 (11 september 2019).
- Bogdanov DV, Shaposhnik II. Doctor's tactics for hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. Clin. Pharmacol. Ther., 2017;26(3):31-6. (In Russ.) Богданов Д.В., Шапошник И.И. Тактика врача при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(3):31-6.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of OSSN, RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of heart failure (fourth revision). Russian Heart Failure Journal. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО И РНМОТ по диагностике и лечению XCH (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379-472. doi:10.18087/rhfi.2013.71860.
- 11. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy. A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. JACC. 2009;53;1:992-1002. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.015.
- Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, et al. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014;(2):6-71. (In Russ.) Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О., и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;(2):6-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
- Rybakova MK. Echocardiography from M. K. Rybakova with DVD 2nd edition. M.: Izdatelskij dom Vidar-M. 2018. P. 600. (In Russ.) Рыбакова М. К. Эхокардиография от М. К. Рыбаковой с DVD 2-е издание. М. Издательский дом Видар-М. 2018. 600 с. ISBN: 978-5-88429-242-0.
- Recommendations for quantifying the structure and function of the heart chambers. Russ J Cardiol. 2012;3(95):28-54. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. 2012;3(95):28-54. doi:10.15829/1560-4071-2012-4s4-1-27.
- Goto D, Kinugawa S, Hamaguchi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy: report from the registry data in Japan. J Cardiol. 2013;61,1:65-70. doi:10.1016/j.jjcc.2012.08.010.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-55-62 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Массивный экссудативный перикардит туберкулезной этиологии под маской гидроперикарда у больного с некомпактной кардиомиопатией: диагностика и лечение

Благова О. В. 1 , Алиева И. Н. 1 , Сенчихин П. В. 1,2 , Назарова Л. Д. 2 , Чернявский С. В. 1 , Сорокин Г. Ю. 1 , Павленко Е. В. 1 , Седов В. П. 1 , Гагарина Н. В. 1 , Саркисова Н. Д. 1

Представлено первое описание сочетания некомпактной кардиомиопатии рестриктивно-дилатационного фенотипа и хронического туберкулезного перикардита с массивным выпотом, который длительное время скрывался под маской гидроперикарда в рамках застойной сердечной недостаточности у больного 30 лет. Отсутствие признаков застоя по большому кругу кровообращения стало основанием для диагностики перикардита неясной этиологии и проведения пункции перикарда. В пользу туберкулезной этиологии процесса свидетельствовали большой (>1 литра) объем выпота, его лимфоцитарный характер, двусторонний плевральный выпот и расцененные как посттуберкулезные изменения в легких (в анамнезе), внутригрудная лимфоаденопатия и кальцинаты в легких. Отрицательный результат всех лабораторных тестов на туберкулез (диаскин-тест, исследование экссудата методами ПЦР, люминесцентной микроскопии, посева на жилкие среды, окраска по Цилю-Нильсену) и высокий риск торакоскопической биопсии не позволили сразу верифицировать диагноз, который был поставлен лишь после повторной эвакуации 3,5 л геморрагического экссудата и обнаружения в нем ДНК микобактерий методом ПЦР. В результате 4-компонентной туберкулостатической терапии достигнута ремиссия процесса (жидкость в полости перикарда отсутствует).

Ключевые слова: экссудативный перикардит, туберкулез, пункция перикарда, плеврит, некомпактный миокард, кардиомиопатия.

Конфликт интересов: не заявлен.

 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; 2 НИИ фтизиопульмонологии, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Алиева И. Н. — врач отделения кардиологии № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: 0000-0002-3338-0762, Сенчихин П. В. — к.м.н., врач-фтизиатр лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 1, зав. отделением № 1 для больных туберкулезом органов

дыхания, ORCID: 0000-0003-0496-4504, Назарова Л. Д. — врач-фтизиатр отделения № 1 для больных туберкулезом органов дыхания, ORCID: 0000-0001-9328-0942, Чернявский С. В. — к.м.н., врач-кардиохирург Факультетской хирургической клиники им. Н. Н. Бурденко, ORCID: 0000-0003-0284-9318, Сорокин Г.Ю. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5274-287X, Павленко Е. В. — ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3323-9080, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, врач отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0003-4563-3277, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. отделением кардиологии № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: 0000-0002-5979-1180.

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

 $\mbox{ДКМП}$ — дилатационная кардиомиопатия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, $\mbox{ЭхоКГ}$ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.04.2019 Рецензия получена 14.05.2019 Принята к публикации 28.05.2019



Для цитирования: Благова О.В., Алиева И.Н., Сенчихин П.В., Назарова Л.Д., Чернявский С.В., Сорокин Г.Ю., Павленко Е.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Саркисова Н.Д. Массивный экссудативный перикардит туберкулезной этиологии под маской гидроперикарда у больного с некомпактной кардиомиопатией: диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):55-62

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-55-62

Massive tuberculous exudative pericarditis under the guise of hydropericardium in a patient with non-compaction cardiomyopathy: diagnosis and treatment

Blagova O. V.¹, Alieva I. N.¹, Senchikhin P. V.^{1,2}, Nazarova L. D.², Chernyavsky S. V.¹, Sorokin G. Yu.¹, Pavlenko E. V.¹, Sedov V. P.¹, Gagarina N. V.¹, Sarkisova N. D.¹

The first presentation of the combination of non-compaction cardiomyopathy with a restrictive-dilated phenotype and massive chronic tuberculous pericarditis, which for a long time was under the guise of hydropericardium in congestive heart failure in a patient of 30 years, is performed. The absence of congestion signs in a large circle of blood circulation became the reason for diagnosis of agnogenic pericarditis and pericardial puncture. A large volume (>1 I) and lymphocytic nature of effusion, its bilateral character, post-tuberculous changes and calcifications in the lungs, and intrathoracic lymphadenopathy testified in favor of the tuberculous etiology of the process. The negative result of all laboratory tests for tuberculosis (Diaskintest, exudate PCR test, fluorescence microscopy, inoculation on liquid media, Ziehl-Neelsen stain) and the high risk of thoracoscopic biopsy did not allow to immediately verify the diagnosis. It was

made only after repeated elimination of 3,5 I of hemorrhagic exudate and the detection of mycobacterial DNA by PCR. As a result of quadruple tuberculostatic therapy, a remission of the process was achieved (there is no fluid in the pericardial cavity).

Key words: pericardial effusion, tuberculosis, pericardial puncture, pleurisy, non-compaction myocardium, cardiomyopathy.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Research Institute of Physiopulmonology, Moscow, Russia.

Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Alieva I. N. ORCID: 0000-0002-3338-0762, Senchikhin P. V. ORCID: 0000-0003-0496-4504, Nazarova L. D. ORCID: 0000-0001-9328-0942, Chernyavsky S. V. ORCID: 0000-0003-0284-9318, Sorokin G. Yu. ORCID: 0000-0002-5274-287X, Pavlenko E. V. ORCID: 0000-0002-3323-9080, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Gagarina N. V. ORCID: 0000-0003-4563-3277, Sarkisova N. D. ORCID: 0000-0002-5979-1180.

Received: 22.04.2019 Revision Received: 14.05.2019 Accepted: 28.05.2019

For citation: Blagova O.V., Alieva I.N., Senchikhin P.V., Nazarova L.D., Chernyavsky S.V., Sorokin G.Yu., Pavlenko E.V., Sedov V.P., Gagarina N.V., Sarkisova N.D. Massive tuberculous exudative pericarditis under the guise of hydropericardium in a patient with non-compaction cardiomyopathy: diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):55–62. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-55-62

Перикардит остается одной из самых сложных для диагностики и лечения проблем в кардиологии. Частота выявления выпота в полости перикарда значительно возросла после внедрения в практику эхокардиографии (ЭхоКГ), однако диагностических проблем только прибавилось. По данным экспертов ESC, доля идиопатических форм перикардитов составляет $\sim 50\%$ [1]. Ту же цифру подтверждают отдельные регистры, в т.ч. марсельский (1162 больных, [2]).

Наиболее эффективным путем уточнения этиологии перикардита являются исследование перикардиального выпота (при достаточном для пункции количестве) либо перикардиоскопия с биопсией перикарда. Последней методикой владеют лишь единичные центры (в первую очередь, в Марбурге и Белграде), однако при регулярном использовании она позволила установить природу выпота практически в 100% случаев [3]. При этом в Марбургском регистре (259 больных) 35% составил аутореактивный лимфоцитарный перикардит, 28% — опухолевый, 15% посттравматический, 12% — вирусный, 8% — прочие формы, и лишь 2% приходятся на бактериальные формы, в том числе, туберкулез. По данным анализа перикардиального выпота в Индии среди 120 больных 20% страдали опухолевым перикардитом, 10% туберкулезным [4]. Лишь в Африканских странах туберкулезный перикардит безусловно преобладает (в среднем 30-70%, [5]).

По России данные по 200 больным представили Демин А. А. и др. [6]: преобладание пациентов с бактериальным перикардитом (после травм и пр.) в данном регистре отражает, по-видимому, особенности отбора больных в хирургических стационарах Новосибирска; туберкулез диагностирован в 7% случаев. Очевидно, что для России туберкулез не потерял своей актуальности, даже если не брать в расчет наличие эндемичных зон и не рассматривать группы особого риска (заключенные, ВИЧ-инфицированные и пр.). Сложность диагностики состоит в том, что типичное поражение легких при перикардите нередко отсутствует, что становится основанием для отрицательного заключения фтизиатра. Верификация туберкулезной этиологии перикардита в этих случаях требует специальных диагностических усилий, примером чему служит следующее наблюдение.

Клиническое наблюдение. Больной А., 30 лет, впервые поступил в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В. Н. Виноградова 22.10.2018г с жалобами на одышку при физических нагрузках (подъем на 2-3 этаж), покалывание и перебои в работе сердца, учащенное неритмичное сердцебиение.

Из анамнеза: отец пациента умер в 42 года от "тромба в сердце" (?), страдал алкоголизмом; мать 57 лет и сестра 27 лет практически здоровы. Родился и проживает в республике Марий-Эл. Образование среднее общее, в армии не служил по состоянию здоровья. Был разнорабочим, в настоящее время не работает, холост, детей нет. Курил с 16 лет в течение 4 лет, с 2008г не курит. До 20 лет нерегулярно употреблял до 3-4,5 литров пива в день, с 2008г алкоголем не злоупотребляет.

В детстве был выявлен врожденный порок сердца (?). До 17 лет считал себя здоровым. С 2008г стала беспокоить одышка при незначительной нагрузке. Состояние было расценено как дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), хроническая сердечная недостаточность (XCH) IIБ стадии, выполнялась плевральная пункция. Тогда же выявлена мерцательная аритмия, попыток восстановления синусового ритма не было. Принимал дигоксин, бисопролол, варфарин, торасемид, в течение года чувствовал себя удовлетворительно, одышка сохранялась. В 2009г был госпитализирован в ФЦССХ г. Пензы. При ЭхоКГ: конечнодиастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 7,1 см, конечно-диастолический объем (КДО) 263 мл, конечно-систолический объем (КСО) 194 мл, фракция выброса (ФВ) 26%, губчатый миокард ЛЖ, легочная гипертензия. При коронарографии изменений не выявлено. Принимал препараты нерегулярно, сохранялась одышка, периодические отеки. В 2014г развился эпизод потери сознания. Проводились ежегодные госпитализации. В декабре 2015г, помимо картины ДКМП (ФВ 25%, КДР ЛЖ 6,9 см), отмечено нарастание легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 104 мм рт.ст.), трикуспидальная регургитация 3 степени, выпот в полости перикарда до 2,5 см, расцененный как гидроперикард. При рентгенографии — посттуберкулезные изменения в SII, SX правого легкого и в SI-II левого легкого. Антитела к боррелиям, хламидиям, вирусам Коксаки, ЕСНО, микоплазме, аденовирусам, вирусам гриппа и парагриппа, цитомегаловирусу отрицательны. При вентрикулографии данных за врожденные пороки сердца не получено. Проводилась урежающая, диуретическая терапия, чувствовал себя относительно удовлетворительно.

Последняя госпитализация — в августе 2018г в РКБ г. Йошкар-Ола: выявлен малый гидроторакс справа, ФВ 26%, СДЛА 120-130 мм рт.ст., трикуспидальная регургитация 3 степени, сепарация листков перикарда по левому контуру 47 мм, за правым предсердием (ПП) 42 мм, за задней стенкой 58 мм. Консультирован фтизиатром: данных за туберкулез нет. В трансплантации сердца отказано в связи с высокой легочной гипертензией. Для исключения сопутствующего миокардита направлен в ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Рост 172 см, вес 55 кг, индекс массы тела 18,6 кг/м². Отеков нет, яремные вены не набухшие, вены голеней варикозно расширены. Лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, больше слева, хрипов нет. Частота дыхания 18 в мин. Границы сердца расширены в обе стороны. Тоны сердца приглушены, шумов нет. ЧСС 96 в мин, ритм неправильный, артериальное давление 110/80 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена (+2 см из-под края реберной дуги), селезенка не увеличена.

Ванализах крови Нв 114-126 г/л, лейк. $3,6-5,3x10^9$ /л, нейтр. 66,3-68,4%, лимф. 20-18%, моноц. 8,2-9,0%, эозин. 1,8-1,3%, тромбоциты $137-189x10^9$ /л, СОЭ 18-10 мм/ч, признаки умеренного холестаза (щелочная фосфатаза 444 ед./л, гамма-ГТ 278 ед./л), в остальном без отклонений от нормы (альбумин 43,2 г/л, креатинин 82,81 мкмоль/л, общий билирубин 13,4 мкмоль/л, КФК 105 ед./л). Тиреотропный гормон 3,0 мкМЕ/мл. Анализ мочи без патологических изменений.

В иммунологических анализах крови выявлены нормальный уровень СРБ (6,1 мг/л при норме 3-10), умеренное повышение титров РФ (25,1-36,4 ед./мл при норме до 14), анти-О-стрептолизина (225-328 ед./л при норме до 200). Эозинофильный катионный белок 4,66 нг/мл (N <24). Антитела к цитоплазме нейтрофилов, антитела ЕNА-профиля отриц., антитела к двуспиральной ДНК, кардиолипинам в пределах нормы. Методом ПЦР в крови выявлена ДНК вируса Эпштейна-Барр, генома остальных герпетических вирусов, и парвовируса В19 нет. Антитела к ВИЧ и маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

При рентгенографии органов грудной клетки сердечная тень значительно увеличена в размерах (поперечный размер 25 см), корни скрыты за тенью сердца. Правый купол диафрагмы расположен на уровне переднего отрезка 7-го ребра, левый четко не дифференцируется. При рентгеноскопии в левой плевраль-

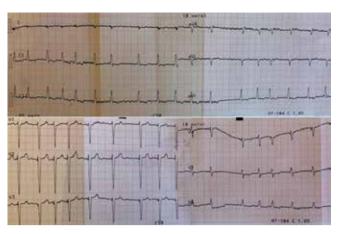


Рис. 1. Электрокардиограмма больного А.

Примечание: скорость записи 25 мм/с. Мерцательная аритмия с ЧСС 102/мин, ЭОС отклонена вправо, вольтаж комплексов QRS сохранен. Амплитудные признаки гипертрофии левого желудочка, неспецифические изменения зубнов Т.

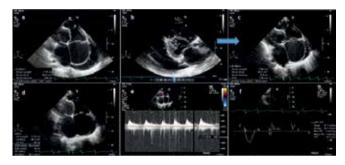


Рис. 2 (a, b c, d, e, f). Эхокардиограммы больного А.

Примечание: a, b — ЭхоКГ от октября 2018г до пункции перикарда (выраженное увеличение обоих предсердий, двусторонние стрелки — массивный выпот в полости перикарда, который определяется со всех сторон, односторонняя стрелка — некомпактный миокард левого желудочка), c, d, e, f — ЭхоКГ от ноября 2018г после пункции перикарда (значительное уменьшение сепарации листков перикарда за правым предсердием, умеренная систолическая дисфункция левого желудочка — снижение ФВ, dp/dt, VTI).

ной полости нельзя исключить наличие незначительного количества жидкости. На ЭКГ (рис. 1) — мерцательная аритмия, ЧСС 102/мин, отклонение ЭОС вправо; признаки гипертрофии ЛЖ, зубцы Т сглаженные в стандартных отведениях и отрицательные в отв. V_4 - V_6 , III, aVF. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру (на фоне терапии дигоксином 0,125 мг и бисопрололом 2,5 мг) — тахисистолия (ЧСС днем 71-191 уд./мин, в среднем 96 уд./мин, ночью 50-110 уд./мин, в среднем 79 уд./мин), значимой желудочковой эктопии нет.

При ЭхоКГ от 23.10.2018 (рис. 2 а, b) левое предсердие 176 мл, 107 мл/м 2 (N <35), КДР ЛЖ 6,8 см; толщина межжелудочковой перегородки 0,8 см, некомпактный миокард ЛЖ, КДО 128 мл, КСО 72 мл, ФВ 44%. Правый желудочек (ПЖ) 4,1 см, ТАРЅЕ >1,5 см (N >1,7). ПП 246 мл, 149 мл/м 2 (N <32). Митральная регургитация I степени, трикуспидаль-

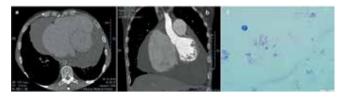


Рис. 3 (a, b c). МСКТ органов грудной клетки и цитологическое исследование перикардиальной жидкости больного A.

Примечание: a, b — МСКТ сердца с в/в контрастированием от октября 2018г, поперечный срез и реконструкция (массивный выпот в перикарде с преимущественным скоплением жидкости в нижних отделах, некомпактный миокард левого желудочка), с — цитологическое исследование перикардиальной жидкости, полученной при пункции 06.11.2018г (среди единичных клеток мезотерия — колонии палочковилных микробов)

ная III степени, легочная II-III степени. СДЛА 106 мм рт.ст. Нижняя полая вена расширена (2,4 см), на вдохе спадается менее чем на 50%. Сепарация листков перикарда за ПП 17-32 мм. В динамике количество жидкости в перикарде возросло до 1000 мл без признаков тампонады.

С учетом полного отсутствия периферических отеков, выраженной гепатомегалии, асцита, большого объема выпота в перикарде его исключительно застойный характер ("гидроперикард") представлялся маловероятным, начат поиск причин хронического перикардита. Данных за системные иммунные заболевания не получено. С целью верификации некомпактного миокарда, оценки объема выпота в полостях, состояния листков перикарда и органов грудной клетки (лимфоаденопатия, опухоли, туберкулез, саркоидоз?) проведена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (рис. 3 a, b): в легких без очаговых и инфильтративных изменений, во всех отделах множественные кальцинаты 2-5 мм. Жидкости в плевральной полости нет. Визуализируются множественные лимфатические узлы верхнего средостения размерами до 9 мм, парааортальные в области дуги до 9х16 мм, паратрахеальные до 22 мм. Данных за тромбоэмболию легочной артерии нет. Сердце значительно увеличено в размерах, больше правые отделы, конфигурация его округлая. Соотношение компактного и некомпактного слоев до 1:4 в области нижней и задней стенки ЛЖ. В области верхушки и передней стенки субэндокардиальная зона пониженной (жировой) плотности. Участков отсроченного накопления нет. Листки перикарда тонкие, в полости перикарда большое количество жидкости — толщина слоя в области свободной стенки ПЖ до 45 мм, в нижнем отделе до 70 мм. Коронарные артерии интактны.

Таким образом, диагноз некомпактного миокарда с рестриктивным фенотипом (резкая атриомегалия) подтвержден. Изменения эндокарда ЛЖ могли соответствовать эндомиокардиальному фиброзу (без эозинофилии), однако в России он не встречается. Для эндокардита Лёффлера не характерны отсутст-

вие тромбоза ЛЖ, эозинофилии крови, повышения уровня ЕСР. Консультирован генетиком, с учетом тенденции к лейко- и нейтропении, гипотрофии скелетных мышц исключался синдрома Барта — в экзонах 1-10 гена ТАZ патогенных мутаций не выявлено; планируется полноэкзомное секвенирование.

В то же время оставались не ясны выраженная объемная перегрузка правых отделов сердца, высокая легочная гипертензия без признаков клапанного и подклапанного стеноза легочной артерии: исключены хроническая тромбоэмболия легочной артерии, аномальный дренаж легочных вен, артериовенозные мальформации, внутригрудные опухоли, аномалии коронарных артерий. Внутригрудная лимфоаденопатия могла быть проявлением саркоидоза, туберкулеза (множественные кальцинаты в легких), лимфопролиферативных заболеваний. Подтверждено скопление жидкости исключительно в полости перикарда с толщиной слоя 4-7 см. Ввиду длительности ее накопления нет проявлений тампонады, однако перикардит вносил вклад в формирование ХСН. 06.11.2018 выполнены пункция в точке Ларрея и дренирование перикарда, суммарно эвакуировано ~1500 мл серозной жидкости со сгустками фибрина. Одышка несколько уменьшилась, СДЛА снизилась до 71 мм рт.ст.

При исследовании перикардиальной жидкости цвет светло-желтый, рН 7,5, билирубин положительный, глюкоза 100 мг%, удельный вес 1010, белок 26,5‰, проба Ривальта положительная, лейкоциты 2-4-6 в п/зр., эритроциты сплошь в п/зр., клетки мезотелия в умеренном количестве, атипичных клеток нет, лимфоциты 74%, нейтрофилы 26%, кокков немного, КУМ отриц. При посеве жидкости роста нет. Методами полимеразной цепной реакции, люминесцентной микроскопии и посева на жидкие среды микобактерии туберкулеза не обнаружены. При анализе цитологических препаратов (проф. Е.А. Коган) обнаружены колонии палочковидных микробов (рис. 3 с), однако окраска повторно приготовленных препаратов по Цилю-Нильсену дала отрицательный результат.

С учетом длительного течения перикардита, объема перикардиального выпота и его лимфоцитарного характера, двустороннего плеврального выпота в анамнезе, внутригрудной лимфоаденопатии, кальцинатов в легких наиболее вероятной представлялась туберкулезная этиология процесса. Диаскин-тест отрицательный. Пациент консультирован фтизиатром: туберкулезный характер перикардита возможен, однако достаточных оснований для начала туберкулостатической терапии нет. Клинический диагноз сформулирован следующим образом: первичная (генетически детерминированная?) кардиомиопатия: некомпактный миокард обоих желудочков, фенотип РКМП с дилатацией камер. Хрониче-

ский экссудативный перикардит (туберкулезный? инфекционно-иммунный?). Нарушения ритма сердца: постоянная форма мерцательной аритмии, желудочковая экстрасистолия. Синкопальное состояние неясного генеза. Легочная гипертензия тяжелой степени. Относительная недостаточность трикуспидального клапана III степени, клапана легочной артерии (II-III степени). ХСН IIБ стадии, 3 ФК (NYHA). Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Принято решение начать терапию колхицином 0,5 мг/сут., оценить состояние пациента в динамике. Продолжена кардиотропная терапия дигоксином 0,125 мг, бисопрололом 1,25 мг, торасемидом 10 мг ежедневно, эплереноном 50 мг, варфарином. В течение месяца самочувствие оставалось удовлетворительным, далее колхицин отменил, с декабря 2018г вновь отметил появление и нарастание одышки, однократно — повышение температуры тела до 38,7° C без катаральных симптомов. При ЭхоКГ (16.01.2019г) — КДР ЛЖ 6,7 см, ФВ 33%, сепарация листков перикарда по левому контуру 82 мм, за ПП 47 мм. При рентгенографии от 19.01.2019г (рис. 4, слева) отмечено резкое расширение тени сердца за счет выпота (занимает 2/3 грудной клетки от уровня диафрагмы до верхних ребер, сливается с боковыми границами), ткань легких не идентифицируется. Направлен в ФТК для решения вопроса о проведении перикардэктомии.

Пациент самостоятельно добрался до Москвы, 30.01.2018г госпитализирован в ФТК повторно. При поступлении состояние стабильное, симптомов тампонады нет. Тоны сердца аритмичны, приглушены, перкуторно границы сердца определить не удается (над всей поверхностью левой половины грудной клетки спереди назад тупой звук). ЧСС 88 уд./мин, АД 120/80 мм рт.ст. Пульс на лучевых артериях удовлетворительный. Отеков и значимого увеличения печени нет. В анализах крови гемоглобин 120 г/л, лейк. 3,1х10⁹/л, СОЭ 8 мм/ч, воспалительных изменений нет, уменьшились признаки холестаза.

При поступлении при ЭхоКГ подтверждено наличие сепарации листков перикарда до 8 см без признаков тампонады; 01.02.2019г в точке Ларрея под УЗконтролем произведена пункция перикарда, установлен дренаж, эвакуировано 750 мл геморрагического экссудата (рис. 4, справа), после чего продолжался пассивный отток, в течение 2 ч суммарно удалено 3 л жидкости, дальнейший отток был временно перекрыт. Самочувствие больного оставалось удовлетворительным, АД сохранялось на уровне 90-110 и 70 мм рт.ст. Для исключения попадания иглы в полость сердца проводился регулярный УЗ-контроль, повторно исследовалась оттекавшая жидкость (содержание гемоглобина от 40 до 15 г/л), контролировался уровень гемоглобина крови — признаков кровопотери не было. Варфарин временно отменен,



Рис. 4. Рентгенограммы органов грудной клетки пациента А. Примечание: слева — рентгенограмма от 19.01.2019г (тень сердца резко расширена в обе стороны за счет массивного выпота в перикарде, ткань легких в нижних и средних отделах не визуализируется), справа — образец геморрагической жидкости, полученной при повторной пункции перикарда от 01.02.2019, рентгенограмма, выполненная сразу после пункции (значительное уменьшение тени сердца в результате удаления 3 л жидкости из полости перикарла).

назначен цефтриаксон 2 г/сут. В последующие 3 сут. эвакуировано еще 500 мл жидкости, дренаж удален.

При контрольной рентгенографии (рис. 4, справа) тень сердца значительно уменьшилась, при ЭхоКГ от минимального до умеренного количества жидкости в полости перикарда, ФВ ЛЖ 41-46%, СДЛА 87 мм рт.ст., трикуспидальная регургитация III степени. Быстрое накопление геморрагической жидкости требовало проведения дифференциального диагноза между туберкулезом и неопластическим процессом. Сразу после пункции повторно выполнена МСКТ: в легких без очаговых и инфильтративных изменений, опухолей не выявлено. В левой плевральной полости — жидкость с толщиной слоя до 28 мм. Сохраняются множественные лимфатические узлы средостения. Листки перикарда тонкие, в нижнем отделе жидкость с толщиной слоя до 34 мм, неоднородной плотности, возможно частично осумкованная; мелкие (1 мм) кальцинаты в проекции миокарда ЛЖ и в проекции листков перикарда в области свободной стенки правых камер.

При исследовании перикардиальной жидкости глюкоза 50 мг/дл, удельный вес 1012, белок 25,500%, проба Ривальта положительная, лейкоциты и эритроциты сплошь в п/зр, клетки мезотелия в умеренном количестве, атипичных клеток нет, лимфоциты 6%, нейтрофилы 94%, эозинофилы 0%, микрофлора, КУМ не обнаружены. При посеве роста микрофлоры не получено. При повторном исследовании жидкости на 3-й день дренирования — цвет бурый, белок 22,500‰, проба Ривальта положительная, лейкоциты 8-12-15 в п/зр, эритроциты сплошь в п/зр., лимфоциты 52%, нейтрофилы 48%, кокков немного, КУМ не обнаружены. Для исключения моноклональной секреции проведено иммунофенотипирование перикардиальной жидкости: лимфоциты составляют ~1,0%, преобладают Т-лимфоциты (70%). Популяция поликлональных В-лимфоцитов составляет ~13,0%. Таким образом, данных за лимфопролиферацию не получено, отмечено изменение характера пунктата по сравнению с ноябрем 2018г (существенное нарастание доли нейтрофилов), которое могло быть индуцировано первой пункцией, но в любом случае не позволяло уверенно говорить о туберкулезе, ставило под сомнение возможность назначения кортикостероидов *ex juvantibus*. Рассматривалась возможность торакоскопической биопсии увеличенных лимфоузлов (плевры, перикарда?): консультирован торакальным хирургом, с учетом кардиомиопатии и высокой легочной гипертензии риск диагностического вмешательства признан неоправданно высоким. Перикардэктомия (с одновременным забором лимфоузлов) без установленного диагноза и попыток этиотропной/патогенетической терапии также представлялась неоправданной.

Тем временем были получены результаты повторного исследования пунктата в НИИ фтизиопульмонологии: микобактериологическое исследование дало отрицательный результат, однако методом полимеразной цепной реакции обнаружена ДНК микобактерий (единичные копии, количество недостаточно для определения лекарственной устойчивости). Консультирован фтизиатром: перикардит (полисерозит?) туберкулезной этиологии. Показано продолжение лечения в специализированном стационаре.

Состояние больного оставалось стабильным, в течение 3 дней после пункции отмечалась низкая субфебрильная температура, в крови отмечено нарастание уровня фибриногена до 7,71 г/л с регрессом на фоне антибактериальной терапии. При Холтеровском мониторировании ЭКГ — 575 желудочковых экстрасистол, эпизод желудочковой тахикардии (12 QRS) с ЧСС до 200 уд./мин, дигоксин заменен на целанид, доза бисопролола увеличена до 2,5 мг. 19.02.2019г переведен в НИИ фтизиопульмонологии, где начата 4-компонентная туберкулостатическая терапия по І режиму химиотерапии (изониазид 0,3, рифампицин 0,45, пиразинамид 1,0, этамбутол 1,2). С 16.04.2019г на фоне положительной динамики и потенциальной кардиотоксичности препаратов группы ГИНК изониазид отменен. При контрольной МСКТ жидкостное содержимое в перикарде подверглось практически полной инволюции, при этом отмечается выраженное равномерное утолщение междольковых перегородок, больше соответствующее застою. В плевральных полостях жидкости нет. При ЭхоКГ от 12.04.2019г жидкость в полости перикарда нет, ФВ 34%, трикуспидальная регургитация III степени, СДЛА снизилась до 62 мм рт.ст., что позволяет в перспективе вернуться к вопросу о трансплантации сердца.

Обсуждение

Представленное наблюдение интересно по ряду причин. Прежде всего, необычно само сочетание — тяжелой кардиомиопатии (некомпактный миокард с рестриктивно-дилатационным фенотипом) и хро-

нического экссудативного туберкулезного перикардита. Описаний подобных случаев найти не удалось, упомянут лишь перикардит в рамках болезни Бехчета при некомпактном миокарде [7]. Мы сами наблюдали такие сочетания (например, с постлучевым перикардитом, который потребовал перикардэктомии), а также ассоциации туберкулезного перикардита с другими кардиомиопатиями (гипертрофической).

Если присоединение миокардита к некомпактному миокарду мы рассматриваем как типичный феномен, обусловленный повышенной тропностью вирусов к генетически неполноценному миокарду [8], то присоединение перикардита можно расценить как возможную реактивацию туберкулезной инфекции вследствие ослабленного иммунитета у пациента с ХСН, частыми респираторными инфекциями в детстве, периодом употребления алкоголя, тенденцией к лейкопении. Клинический дебют заболевания с развития бивентрикулярной ХСН способствовал тому, что выпот в полости перикарда длительное время расценивался как гидроперикард. Вместе с тем, к моменту его появления (2015г) пациент был компенсирован, отмечалось явное несоответствие между нарастающим объемом выпота и полным отсутствием признаков застоя по большому кругу.

Уже это несоответствие само по себе должно было стать поводом к поиску самостоятельного поражения перикарда (то же можно сказать и о случаях резистентного к диуретикам плеврального выпота, которые могут недооцениваться у пациентов с ХСН). Пункция перикарда не представляла сложностей ввиду массивности выпота и была дважды выполнена стандартным доступом в точке Ларрея. Дополнительным основанием для пункции служил объем выпота в первом случае удалено 1,5 л экссудата, что быстро привело к снижению СДЛА со 106 до 71 мм рт.ст. (ранее легочная гипертензия расценивалась как необратимая); во втором объем выпота был критическим (удалено 3,5 л). Вызывает удивление степень функциональной компенсации больного, что можно объяснить лишь длительным существованием у него как кардиомиопатии с относительно сохранной систолической функцией (на момент пребывания в ФТК ФВ превышала 40%), так и перикардита. Известно, что скорость накопления экссудата прямо влияет на выраженность симптомов и частоту развития тампонады [1]. Пациент удовлетворительно переносил как довольно быстрое (с ноября по январь) накопление массивного выпота, так и его одномоментное удаление (за несколько часов). Тем не менее, вопрос трансплантации сердца в перспективе должен рассматриваться: первичная природа кардиомиопатии, отсутствие клинических данных за присоединение миокардита не позволяют рассчитывать на регресс дисфункции миокарда, можно ожидать лишь ее прогрессирования.

Особого обсуждения заслуживают результаты обследования, которое было проведено для верификации диагноза туберкулеза. Последние европейские рекомендации по диагностике и лечению перикардитов позволяют говорить об определенном диагнозе туберкулезного перикардита лишь в случаях обнаружения палочки Коха методом ПЦР в пунктатах или биоптатах перикарда [1]. Диагноз рассматривается как возможный при наличии экстракардиальных проявлений туберкулеза или при повышении уровня аденозиндеаминазы, лизоцима либо нестимулированного интерферона-гамма. Пользуясь этими жесткими критериями, африканские авторы смогли достоверно установить туберкулезную этиологию процесса лишь в 17% [9]. Целесообразность проведения терапии ex juvantibus как метода верификации диагноза признается европейскими экспертами лишь для эндемичных по туберкулезу областей.

Следует отметить, что уже при первом контакте с больным туберкулезная этиология перикардита рассматривалась как одна из самых вероятных: в ее пользу свидетельствовали большой объем выпота, длительное (не менее трёх лет) относительно благоприятное течение без развития общевоспалительных изменений, системных проявлений, очевидного опухолевого роста. Кроме того, в анамнезе были указания на билатеральный плевральный выпот — с одной стороны, его рассматривают как одно из частых проявлений неспецифического острого перикардита с высокой воспалительной активностью [10], с другой — как характерный признак туберкулезного полисерозита. В нашем случае плеврит рецидивировал при большой давности болезни и в отсутствие воспалительных проявлений, что свидетельствовало скорее в пользу туберкулеза.

Наконец, привлекали к себе внимание внутригрудная лимфаденопатия и изменения в легких множественные кальцинаты, очаговые изменения в анамнезе, которые были расценены по месту жительства как метатуберкулезные. Тем не менее, диаскин-тест оказался отрицательным, несмотря на отсутствие в анамнезе стероидной терапии. Диагностическая значимость этого внутрикожного теста, созданного в России и пришедшего на смену реакции Манту, к сожалению, далеко не абсолютна: мы также не раз наблюдали случаи отрицательного теста при верификации туберкулеза иными методами. В нашем случае был доступен для повторных исследований выпот из полости перикарда — первая серия исследований (с применением всего комплекса — ПЦР, люминесцентная микроскопия, окраска по Цилю-Нильсену, посев на жидкие среды) дала отрицательный результат, что не позволило начать специфическую терапию в ноябре 2018г.

Колхицин был выбран для базисной терапии в первую очередь как препарат, который не должен приве-

сти к активации туберкулезной инфекции. В то же время рассчитывать на его выраженный положительный эффект было сложно — в единичных исследованиях колхицин применялся лишь при остром перикардите и показал способность уменьшать частоту рецидивов [11]; при хронических перикардитах, не связанных с периодической болезнью, эффективность препарата неизвестна. Единичные попытки использования колхицина для предотвращения развития констрикции при туберкулезном перикардите успеха не имели [12]. Быстрое нарастание объема выпота на фоне кратковременной (1 мес.) терапии у нашего больного подтвердило отсутствие эффекта.

Дальнейший выбор методов лечения напрямую зависел от нозологического диагноза. Было очевидно, что перикардит не может рассматриваться как банальный, инфекционно-иммунный, для которого характерны относительно небольшой объем выпота и благоприятное течение. Установленный при первой пункции лимфоцитарный характер выпота также убедительно свидетельствовал в пользу туберкулеза, однако при отрицательном результате всех лабораторных тестов на туберкулез давал основания для назначения кортикостероидов ex juvantibus. Эта возможность была временно отвергнута после того, как при повторной пункции характер выпота изменился — от лимфоцитоза до резкого преобладания нейтрофилов и затем равного соотношения нейтрофилов с лимфоцитами. При отрицательном результате посева это могло отражать активацию неспецифического воспаления после первой пункции, однако формальных оснований для назначения туберкулостатиков становилось все меньше.

Диагноз был окончательно поставлен по результатам единственного исследования — обнаружения единичных копий микобактерий туберкулеза методов ПЦР в повторном пунктате перикарда. Правильность диагноза подтвердили результаты 4-компонентной туберкулостатической терапии: за первые 2 мес. лечения значимого накопления жидкости в полости перикарда не отмечено. В дальнейшем состояние больного оставалось стабильным, переносил нагрузки удовлетворительно; по данным ЭхоКГ от сентября 2019г жидкости в полости перикарда и признаков констрикции нет.

Заключение

Представлен уникальный случай сочетания некомпактной кардиомиопатии с рестриктивно-дилатационным фенотипом и хронического туберкулезного перикардита с массивным выпотом, который длительное время скрывался под маской гидроперикарда в рамках XCH у больного 30 лет. Отсутствие признаков застоя по большому кругу кровообращения стало основанием для диагностики перикардита неясной этиологии и проведения пункции перикарда. В пользу туберкулезной этиологии процесса свидетельствовали большой (>1 литра) объем выпота, его лимфоцитарный характер, двусторонний плевральный выпот и расцененные как посттуберкулезные изменения в легких (в анамнезе), внутригрудная лимфоаденопатия и кальцинаты. Отрицательный результат всех лабораторных тестов на туберкулез (диаскин-тест, исследование экссудата методами ПЦР, люминесцентной микроскопии, посева на жидкие среды, окраска по Цилю-Нильсену) и высокий риск торакоскопиче-

ской биопсии не позволили сразу верифицировать диагноз, который был поставлен лишь после повторной эвакуации 3,5 л геморрагического экссудата и обнаружения в нем ДНК микобактерий методом ПЦР. В результате 4-х компонентной туберкулостатической терапии достигнута ремиссия процесса.

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

Литература/References

- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al; European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015; 36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
- Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of Pericarditis in a Prospective Cohort of 1162 Cases. Am J Med. 2015;128(7):784.e1-8. doi:10.1016/j.amimed.2015.01.040.
- Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy — a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. Heart Fail Rev. 2013;18(3):317-28. doi:10.1007/s10741-013-9382-y.
- Yadav S, Singh M, Singh P, et al. Cytological evaluation of pericardial fluids: A 5 years experience in tertiary care center. Indian J Pathol Microbiol. 2019; 62(2):270-3. doi:10.4103/JJPM.JJPM 360 18.
- Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadoumgue AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. Heart. 2019 Feb;105(3):180-8. doi:10.1136/ heartinl-2018-313922.
- Dyomin AA, Drobysheva VP. Pericardium diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016;(1):90-8. (In Russ.) Дёмин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. Российский кардиологический журнал. 2016;(1):90-8. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-90-98

- Kasifoglu T, Cavusoglu Y, Korkmaz C, Birdane A. Noncompaction of the ventricular myocardium in a patient with Behçet's disease showing multiple thrombus formations in the right atrium, inferior vena cava and right iliac vein: A case report. Int J Angiol. 2007;16(2):69-72.
- Blagova OV, Pavlenko EV, Varionchik NV, et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction myocardium: diagnostics, management and influence on outcomes. Russian Journal of Cardiology. 2018;(2):44-52. (In Russ.) Благова О. В., Павленко Е. В., Вариончик Н. В. и саоавт. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы. Российский кардиологический журнал. 2018;(2):44-52. doi:10.15829/1560-4071-2018;2-44-52.
- Mayosi BM, Wiysonge CS, Ntsekhe M. Mortality in patients treated for TB pericarditis in sub-Saharan Africa. S. Afr. Med. J. 2008;98:36-40. doi:10.5830/CVJA-2016-035.
- Lazaros G, Antonopoulos AS, Imazio M, et al. Clinical significance of pleural effusions and association with outcome in patients hospitalized with a first episode of acute pericarditis. Intern Emerg Med. 2019 Mar 13. doi:10.1007/s11739-019-02041-3.
- Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised trial. Lancet. 2014; 383(9936):2232-7.
- Liebenberg JJ, Dold CJ, Olivier LR. A prospective investigation into the effect of colchicine on tuberculous pericarditis. Cardiovasc J Afr. 2016;27(6):350-5. doi:10.5830/CVJA-2016-035.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-63-68 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Полная атриовентрикулярная блокада как клиническая манифестация саркоидоза сердца: разбор клинического случая

Серова М. В. 1,2 , Полтавская М. Γ . 2 , Гармаш Ю. Ю. 3 , Иванова Д. А. 3 , Першина Е. С. 4 , Зюзя Ю. Р. 5 , Сазонова Ю. С. 1 , Лукин М. Ю. 1 , Самойленко И. В. 1,2 , Уянаева М. А. 1 , Сыркин А. Л. 2 , Мелконян Г. Г. 1

Поражения сердца при саркоидозе считаются достаточно редкими, однако именно они могут обусловить первые клинически значимые проявления заболевания и стать причиной смерти больного. Своевременное выявление болезни позволяет улучшить эффективность лечения и прогноз. В статье представлены современные подходы к диагностике и тактике ведения больных с саркоидозом сердца на примере клинического случая пациента, госпитализированного по скорой медицинской помощи с впервые выявленной симптомной атриовентрикулярной блокадой 3 степени. Описаны методы обследования данного больного, а также трудности в проведении дифференциального диагноза с другими заболеваниями.

Ключевые слова: саркоидоз сердца, атриовентрикулярная блокада, постоянная электрокардиостимуляция.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁴ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москва; ⁵ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия.

Серова М.В.* — к.м.н., врач кардиолог; ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-0608-9205, Полтавская М.Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4463-2897, Гармаш Ю.Ю. — к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе Клиники № 1, ORCID: 0000-0001-6501-7944, Иванова Д.А. — д.м.н., ученый секретарь, врач-терапевт, врач-фтизиатр, ORCID: 0000-0001-5686-536X, Першина Е.С. — к.м.н., врач-рентгенолог, руководитель Центра лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-

3952-6865, Зюзя Ю.Р. — к.м.н., н.с. лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии, ORCID: 0000-0003-2814-4826, Сазонова Ю.С. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7825-3513, Лукин М.Ю. — врач-кардиохирург, ORCID: 0000-0002-7521-6047, Самойленко И.В. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-1163-1014, Уянаева М.А. — к.м.н., врач-терапевт, зам. главного врача по терапии, ORCID: 0000-0003-2091-5120, Сыркин А.Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6452-1222, Мелконян Г.Г. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-4021-5044.

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

AB — атриовентрикулярная, BCC — внезапная сердечная смерть, BЭKC — временный электрокардиостимулятор, ΓKC — глюкокортикостероиды, JX — левый желудочек, JII — левое предсердие, MXII — межжелудочковая перегородка, MPT — магнитно-резонансная томография, MCKT — мультиспиральная компьютерная томография, IIX — правый желудочек, III — правое предсердие, IIX — позитронно-эмиссионная томография, IIX — IIX

Рукопись получена 06.05.2019 Рецензия получена 03.06.2019 Принята к публикации 18.09.2019



Для цитирования: Серова М.В., Полтавская М.Г., Гармаш Ю.Ю., Иванова Д.А., Першина Е.С., Зюзя Ю.Р., Сазонова Ю.С., Лукин М.Ю., Самойленко И.В., Уянаева М.А., Сыркин А.Л., Мелконян Г.Г. Полная атриовентрикулярная блокада как клиническая манифестация саркоидоза сердца: разбор клинического случая. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):63–68 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-63-68

Complete atrioventricular block as a clinical manifestation of cardiac sarcoidosis

Serova M. V. 12 , Poltavskaya M. G. 2 , Garmash Yu. Yu. 3 , Ivanova D. A. 3 , Pershina E. S. 4 , Zyuzya Yu. R. 5 , Sazonova Yu. S. 1 , Lukin M. Yu. 1 , Samoilenko I. V. 12 , Uyanaeva M. A. 1 , Syrkin A. L. 2 , Melkonyan G. G. 1

Cardiac involvement in sarcoidosis is considered quite rare, but it can cause the first significant disease manifestations and patient's death. Timely disease detection improves the effectiveness of treatment and prognosis. The article presents modern approaches to the diagnosis and management of patients with cardiac sarcoidosis using clinical case of a patient hospitalized by ambulance with a first revealed symptomatic third-degree atrioventricular block. We described methods of examining this patient, as well as difficulties in differential diagnosis.

Key words: cardiac sarcoidosis, atrioventricular block, permanent cardiac

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹City Clinical Hospital № 4, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Moscow City Scientific and Practical Center control for Tuberculosis, Moscow; ⁴Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow; ⁵Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia.

Serova M. V. ORCID: 0000-0003-0608-9205, Poltavskaya M. G. ORCID: 0000-0003-4463-2897, Garmash Yu. Yu. ORCID: 0000-0001-6501-7944, Ivanova D. A. ORCID: 0000-0001-5686-536X, Pershina E. S. ORCID: 0000-0002-3952-6865, Zyuzya Yu. R. ORCID: 0000-0003-2814-4826, Sazonova Yu. S. ORCID: 0000-0002-7825-3513, Lukin M. Yu. ORCID: 0000-0002-7521-6047, Samoilenko I. V. ORCID: 0000-0002-1163-1014, Uyanaeva M. A. ORCID: 0000-0003-2091-5120, Syrkin A. L. ORCID: 0000-0002-6452-1222, Melkonyan G. G. ORCID: 0000-0002-4021-5044.

Received: 06.05.2019 Revision Received: 03.06.2019 Accepted: 18.09.2019

For citation: Serova M.V., Poltavskaya M.G., Garmash Yu. Yu., Ivanova D.A., Pershina E.S., Zvuzva Yu, R., Sazonova Yu, S., Lukin M. Yu., Samoilenko I.V.,

Uyanaeva M. A., Syrkin A. L., Melkonyan G. G. Complete atrioventricular block as a clinical manifestation of cardiac sarcoidosis. Russian Journal of Cardiology. 2019:24(11):63-68. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-63-68

Саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся формированием неказеозных гранулем в различных органах и тканях. Распространенность саркоидоза в мире составляет 4,7-64 на 100 тыс. человек, в Российской Федерации варьируется от 22 до 47 на 100 тыс. человек [1]. Первый пик заболеваемости приходится на возраст от 25 до 45 лет, второй — старше 50 лет. Поражения сердца встречаются в 2-18% случаев, однако в ряде случаев именно с них может дебютировать заболевание. Важность своевременной диагностики определяется высокой летальностью больных с саркоидозом сердца, которая достигает 25% [2]. Выявление заболевания меняет тактику ведения пациентов, а вовремя начатая терапия улучшает прогноз.

Согласно Европейскому консенсусу экспертов, диагноз саркоидоза сердца правомочен при получении гистологического подтверждения заболевания при исследовании биоптатов миокарда либо при наличии морфологического подтверждения экстракардиального саркоидоза в сочетании с одним из критериев: кардиомиопатия или атриовентрикулярная (АВ)-блокада, поддающиеся лечению иммуносупрессивной терапией; необъяснимое снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40%; спонтанная или индуцированная при электрофизиологическом исследовании устойчивая желудочковая тахикардия неясной этиологии; АВ-блокада 2 степени 2 типа или 3 степени; поражение сердца, характерное для саркоидоза, по данным сцинтиграфии миокарда, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием либо позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Необходимо исключение других причин поражения сердца [3].

Среди проявлений саркоидоза сердца — АВ-блокада, желудочковые аритмии, сердечная недостаточность. Заболевание может дебютировать с любого

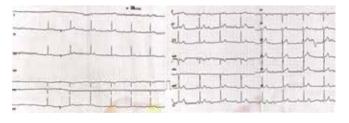


Рис. 1. ЭКГ пациента от 07.06.2018.

Примечание: регистрируется АВ-блокада 3 ст., замещающий узловой ритм из АВ-соединения, ЧСС 38-48 уд./мин. Слева эпизод полной АВ-блокады без замещающего ритма.

из этих состояний, также могут быть смешанные ва-

Особенности течения заболевания, обслелования и лечения, трудности проведения дифференциального диагноза показаны на примере клинического случая манифестации саркоидоза с полной АВ-блокады.

Пациент, 28 лет, госпитализирован 07.06.2018 в ГБУЗ "ГКБ №4 ДЗМ" с повторными пресинкопальными состояниями в день поступления. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирована АВ-блокада 3 степени с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 38-42 уд./мин (рис. 1).

Примечательно, что пациент считал себя здоровым до дня поступления, за медицинской помощью не обращался. Только тщательный опрос позволил выяснить, что 2 года больного беспокоила слабость, утомляемость, около 1,5 года — периодически сухой кашель, который пациент связывал с респираторными инфекциями, высыпания на коже груди, спины и правого плеча, которым не придавалось значения. За 3 нед. до госпитализации однократно возникло кровохарканье, за 2 нед.— урежение пульса до 40 уд./мин без ухудшения самочувствия; далее ЧСС не контролировал. На ЭКГ в 2013г — без патологии. Наследственность не отягощена. Не курит. В анамнезе возможный контакт с больным туберкулезом сотрудником (прямой контакт маловероятен); не обследовался. Флюорографическое обследование в 2013г, без патологии.

При физикальном обследовании обращали на себя внимание на коже правого плеча бляшка багрово-синюшной окраски, размером 5х2 см, несколько подобных бляшек багрового цвета на спине, аускультативно в легких жесткое дыхание, брадикардия с ЧСС 42-47 уд./мин. При осмотре остальных органов и систем — без отклонений от нормы.

В лабораторных анализах — повышение уровня креатинина до 123 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации — 64,6 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI), С-реактивного белка (СРБ) 50 мг/л. Тропонин Т отрицательный. Гормоны щитовидной железы в норме.

При эхокардиографии: полости сердца не расширены (конечный диастолический размер ЛЖ 5,4 см, конечный диастолический объем ЛЖ 126 мл, конечный систолический объем ЛЖ 53 мл, правый желудочек (ПЖ) 3,5 см, объем левого предсердия (ЛП) 45 мл, правого предсердия (ПП) 35 мл, толщина задней стенки ЛЖ 8 мм, межжелудочковой перегородки (МЖП) 9 мм, ФВ ЛЖ 57% (по Simpson), нарушений

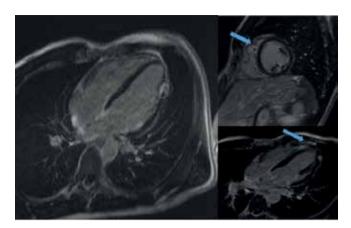


Рис. 2. МРТ сердца с контрастированием от 13.06.2018.

Примечание: в отсроченную фазу контрастирования отмечается фокальное субэпикардиальное (практически на всю толщину миокарда) накопление контраста в апикальном латеральном сегменте миокарда ЛЖ, а также участки контрастирования МЖП со стороны полости ПЖ в базальном и среднем переднеперегородочных и апикальном перегородочном сегментах. Также отмечаются участки субэндокардиального контрастирования неишемического генеза в базальном латеральном сегменте миокарда ЛЖ, субэндо- и субэпикардиального контрастирования латеральной стенки ПЖ. Кроме этого, определяется контрастирование утолщенной верхней стенки ПП в области crista termimalis, визуализируются фокусы контрастирования перикарда со стороны латеральной стенки ПЖ и в области АВ борозды размерами 6 мм и 12 мм, соответственно. МРТ картина гранулематозного поражения миокарда ЛЖ и ПЖ, стенки ПП — наиболее вероятно, соответствует саркоидозу сердца.

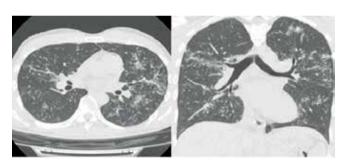


Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки от 13.06.2018.

Примечание: определяется диффузное поражение правого и левого легких в виде множественных узелков с преимущественным перибронховаскулярным и перифиссуральным распространением. Умеренное увеличение внутригрудных лимфоузлов. МСКТ-картина наиболее соответствует саркоидозу легких.

локальной сократимости, клапанной патологии, легочной гипертензии нет.

Учитывая пресинкопальные состояния на фоне АВ-блокады 3 степени, до получения результатов дообследования пациенту был имплантирован временный электрокардиостимулятор (ВЭКС) (проведен через двухпросветный центральный венозный катетер), начата профилактическая антибиотикотерапия ампициллином/сульбактамом.

При мониторировании ЭКГ регистрировалась полная АВ-блокада с ЧСС 38-49 уд./мин, замещающий узловой ритм с QRS 80-90 мсек, редкая одиночная желудочковая экстрасистолия.

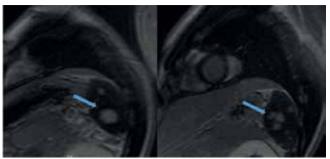


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости с контрастированием: гранулематозное поражение селезенки.



Рис. 5. Саркоидная бляшка на плече

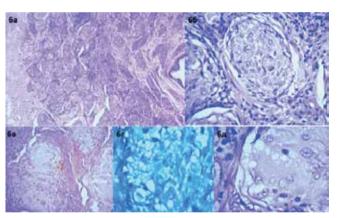


Рис. 6 (А, Б, В, Г, Д). Саркоидоз кожи. А. Множественные саркоидозные мономорфные гранулемы в дерме и подкожной жировой клетчатке. X10; Б, В. Кольцевидный фиброз вокруг гранулем. X400; Г. Отрицательный результат гистобактериоскопии на кислотоустойчивые бактерии. X1000; Д. Отрицательный результат окраски на структуры грибов. X1000. Окраска гематоксилином и эозином (А, Б), по ван Гизону (В), по Цилю-Нильсену (Г), ШИК-реакция (Д).

13.06.2018г проведена МРТ сердца и брюшной полости (ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова), выявлено многофокусное поражение миокарда ЛЖ и ПЖ, стенки ПП и МЖП (рис. 2), очаговое поражение селезенки (рис. 3).

Перед проведением исследования ВЭКС был удален и повторно имплантирован после МРТ. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки выявлено диссеминированное пора-

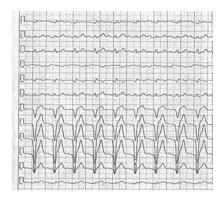


Рис. 7. ЭКГ пациента при выписке: p-синхронизированная стимуляция правого желудочка в режиме DDD, ЧСС 100 уд./мин.

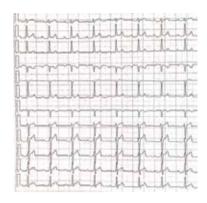


Рис. 8. ЭКГ пациента от 08.08.2018. Примечание: на фоне лечения зарегистрировано разрешение АВ-блокады 3 степени. На ЭКГ — синусовый ритм, АВ-блокада 1 ст. с PQ 280 мсек.

жение легких и умеренное двустороннее увеличение внутригрудных лимфоузлов (рис. 4), наиболее характерное для саркоидоза II стадии. Уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови составил $60.8\,$ Ед., общего кальция $2.37\,$ ммоль/л, кальция ионизированного $1.12\,$ ммоль/л.

С учетом анамнеза и рентгенологической картины в круг дифференциально-диагностического поиска был включен туберкулез.

Для морфологической верификации диагноза проведено иссечение бляшки на коже плеча (рис. 5). При исследовании биоптата выявлено гранулематозное воспаление кожи с явлениями организации, соответствующее саркоидозу (макрофагально-эпителиоидные гранулемы без казеоза с кольцевидным фиброзом по периферии) (рис. 6).

По совокупности результатов морфологического исследования, отрицательных иммунологических проб (кожной пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным и теста Т-SPOT-ТВ), отрицательных результатов микробиологического и молекулярно-генетического исследования мокроты и биоптата кожи, туберкулез был исключен (ГБУЗ "Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения г. Москвы").

Характерные клинико-рентгенологические и гистологические данные позволили диагностировать у пациента генерализованный саркоидоз с поражением внутригрудных лимфоузлов, легких, сердца, кожи, селезенки, активная фаза.

Планировалась имплантация постоянного ЭКС, однако 14.06.2018 у пациента развилась фебрильная лихорадка, сопровождающаяся потливостью, ознобами, нарастанием лабораторных признаков системной воспалительной реакции организма: СРБ до 106 мг/л и СОЭ до 70 мм/ч, появлением нерезко выраженного сдвига лейкоцитарной формулы влево при отсутствии лейкоцитоза. Динамика состояния требовала проведения дифференциального диагноза при-

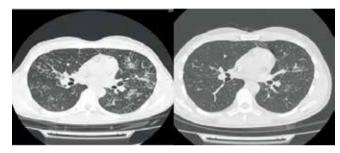


Рис. 9. Динамика МСКТ-картины легких и внутригрудных лимфоузлов на фоне терапии ГКС.

Примечание: слева МСКТ органов грудной клетки исходно от 13.06.2018, справа — на фоне лечения от 08.08.2018.

соединившейся инфекции и манифестации лихорадки как проявления системного гранулематозного процесса. Последнее представлялось маловероятным: анамнестические и клинические данные, полиморфные легочные изменения с перибронховаскулярным пневмосклерозом, фиброзные изменения по данным МСКТ, длительное наличие хронических изменений кожи свидетельствовали в пользу определенной давности процесса (не менее двух лет), с хроническим прогредиентным течением, для которого не характерно повышение температуры тела.

Получены отрицательные результаты посевов крови, мочи, мокроты. При чреспищеводной эхокардиографии отсутствовали вегетации и патология клапанов сердца. Тем не менее, учитывая появление лихорадки после установки центрального венозного катетера и реимплантации ВЭКС, отсутствие повышения температуры тела до госпитализации, значительное повышение СРБ и СОЭ в динамике, состояние расценено как развитие катетер-ассоцированной инфекции. Особенностью течения инфекции являлось отсутствие лейкоцитоза (расцененное как проявление вторичного иммунодефицита), нормальный уровень прокальцитонина. ВЭКС был удален, назначен ванкомицин 1,0 г 2 раза/сут., который в дальнейшем в связи с неэффективностью

заменен на даптомицин 500 мг/сут. с меропенемом 1,0 г 3 раза/сут.

Учитывая генерализованный прогрессирующий характер саркоидоза с вовлечением жизненно важных органов, высокую активность процесса после исключения туберкулеза параллельно с антибиотикотерапией назначен метилпреднизолон 0,5 мг/кг (28 мг/сут.). На фоне лечения нормализовалась температура тела, улучшилось общее состояние, снизились СРБ до 7 мг/л, СОЭ до 9 мм/ч.

28.06.2018 больному имплантирован двухкамерный постоянный ЭКС (рис. 7). Антибиотикотерапия продолжена в течение недели. 06.07.2018 пациент был выписан, прием метилпреднизолона рекомендован в дозе 28 мг/сут.

Через месяц одышка и кашель больного не беспокоили, уменьшилась слабость. Отмечена регрессия кожного саркоидоза с сохранением элементов пигментации с признаками втяжения на коже спины и рук. Зарегистрировано разрешение полной АВ-блокады, сохранялась АВ-блокада 1 степени (рис. 8). По данным статистики ЭКС регистрировались неустойчивые пароксизмы наджелудочковой тахикардии с ЧСС 130-180 уд./мин, добавлены бета-блокаторы. Выявлено снижение уровня АП Φ до 24,4 Ед., СРБ до 0,28 мг/л. При МСКТ определялось практически полное рассасывание диссеминации и нормализация структуры корней легких, регрессия патологической гиперплазии внутригрудных лимфоузлов, сохранялись остаточные явления перибронховаскулярного пневмосклероза (рис. 9). Рекомендовано постепенное снижение дозы метилпреднизолона до поддерживающей — 12 мг/сут., регулярная оценка статистики ЭКС.

Согласно рекомендациям, у пациентов моложе 60 лет с АВ-блокадой 2 (Мобитц 2) и 3 степени неуточненной причины должен проводиться скрининг на саркоидоз сердца [3]. "Золотым стандартом" остается морфологическая верификация диагноза. В исследовании Kandolin R, et al. [4] саркоидоз сердца выявлен у 14 из 72 (19%) пациентов моложе 55 лет, в исследовании Nery PB, et al. [5] у 11 из 32 (34%) больных моложе 60 лет с впервые возникшей АВ блокадой 2-3 степени без ранее диагностированного саркоидоза. МРТ и ПЭТ, несмотря на отсутствие патогномоничных критериев, являются информативными методами, позволяющими выявить поражение миокарда и предположить диагноз [6]. Чувствительность и специфичность методов могут достигать, соответственно, 100 и 78% [7].

ГКС — первая линия терапии при прогрессирующем течении болезни, особенно при наличии внелегочных проявлений. Продемонстрирована возможность разрешения АВ блокады на фоне терапии ГКС. По данным метаанализа Sadek M, et al. частота восстановления проводимости на фоне лечения составила 47,4% [8]. Описан случай полного разрешения

АВ-блокады на фоне терапии без имплантации постоянного ЭКС [9]. Несмотря на потенциальную обратимость, АВ-блокада 2 (Мобитц 2) или 3 степени при саркоидозе является показанием для постоянного ЭКС ввиду отсутствия доказанных критериев, позволяющих предсказать эффективность терапии ГКС, а также непредсказуемости течения заболевания, риска рецидива блокады. МРТ и ПЭТ также не могут прогнозировать разрешение АВ-блокады. Сроки восстановления АВ-проводимости могут быть длительными, а в половине случаев лечение не приводит к разрешению блокады. В исследовании Yodogawa K, et al. [10] из 7 пациентов восстановление АВ- проводимости зарегистрировано у 4 из 7 пациентов в течение 1-й нед. лечения, у остальных — через 3, 6 и 14 мес. В описанном нами случае разрешение полной АВ-блокады выявлено через 7 нед. от начала приема метилпреднизолона. Успешная терапия позволила перепрограммировать настройки ЭКС и уменьшить процент ПЖ стимуляции. ПЖ стимуляция является нефизиологичной и приводит к увеличению риска сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. Только вовремя назначенная терапия может привести к восстановлению АВ-проводимости, а, следовательно, своевременная диагностика саркоидоза является ключевой. Ранняя терапия ГКС предотвращает ремоделирование ЛЖ, улучшает систолическую функцию и предотвращает рецидив желудочковых нарушений ритма у пациентов с умеренным снижением ФВ ЛЖ (>30%) [11].

У пациентов с саркоидозом может рассматриваться имплантация кардиовертера — дефибриллятора (ИКД) вместо ЭКС даже без стандартных показаний к первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) [3]. Частота ВСС при саркоидозе сердца составляет 12-65% [12, 13]. После нарушений проводимости желудочковые тахиаритмии — наиболее частое проявление саркоидоза сердца [14, 15]. Субстратом для их возникновения является гранулематозное воспаление, а также зоны фиброза в миокарде. Частота желудочковых тахикардий по данным исследований составляет от 2 до 42% [15].

Факторами риска ВСС при саркоидозе сердца являются: индукция устойчивой желудочковой тахикардии при инвазивном электрофизиологическом исследовании; локальные очаги накопления гадолиния в отсроченную фазу контрастирования при МРТ сердца; высокая активность процесса по данным ПЭТ. В проведенных исследованиях получены противоречивые данные в отношении данных критериев. Учитывая хроническое, часто прогрессирующее течение заболевания, положительная предсказательная ценность их в отношении ВСС до конца не ясна и требует изучения в рандомизированных исследованиях. Наиболее агрессивной должна быть тактика у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Оце-

нивать указанные факторы риска рекомендовано после периода иммуносупрессивной терапии (по мнению экспертов, не менее чем через 3 мес.) [3]. Период наблюдения за описанным пациентом составляет 1 год. По данным ПЭТ от марта 2019г признаков активного воспаления и рубцового поражения миокарда нет. Систолическая функция ЛЖ сохранена. По данным статистики ЭКС стимуляция ПЖ <5%, значимых желудочковых нарушений ритма нет.

Литература/References

- Chuchalin AG, Vizel AA, Ilkovich MM, et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliative clinical recommendations, part I. Classification, etiopathogenesis, clinic. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2014;7(4):62-70. (In Russ.) Чучалин АГ, Визель АА, Илькович ММ, и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника. Вестник современной клинической медицины. 2014;7(4):62-70. doi:10.20969/VSKM.2014.7(4).1-82.
- Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1524-30. doi:10.1164/rccm.201010-1679OC.
- Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS Expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm. 2014;11:1305-23. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
- Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:303-9. doi:10.1161/CIRCEP.110.959254.
- Nery PB, Beanlands RS, Nair G, et al. Middle aged patients with new onset atrioventricular block should be investigated for cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm. 2013;10:S447. doi:10.1111/ice.12401.
- Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:501-11. doi:10.1016/i.icmq.2012.10.021.
- Slart R, Glaudemans A, Lancelotti P, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. Euro Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1073-89. doi:10.1093/ehjci/jex146.

Таким образом, у больных моложе 60 лет с АВблокадой неясной этиологии должна быть настороженность в отношении саркоидоза сердца, так как ранняя диагностика важна для успешного лечения и улучшения прогноза.

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

- Sadek MM, Yung D, Birnie DH, et al. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: systematic review. Can J Cardiol. 2013;29:1034-41. doi:10.1016/j.cjca.2013.02.004.
- Miyazaki S, Funabashi N, Nagai T, et al. Cardiac sarcoidosis complicated with atrioventricular block and wall thinning, edema and fibrosis in left ventricle: confirmed recovery to normal sinus rhythm and visualization of edema improvement by administration of predonisolone. Int J Cardiol. 2011;150:e4-e10. doi:10.1016/j.ijcard.2009.05.047.
- Yodogawa K, Seino Y, Shiomura R, et al. Recovery of atrioventricular block following steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. J Cardiol. 2013;62:320-5. doi:10.1016/j. iicc.2013.07.007.
- Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, et al. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2011;16:140-7. doi:10.5582/irdr.2015.01023.
- Houston BA, Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. Clinical Medicine Insights. Cardiology. 2014;8(Suppl 1):31-7. doi:10.4137/CMC.S15713.
- Lynch JP, Hwang J, Bradfield J, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35(3):372-90. doi:10.1055/s-0034-1376889.
- Moiseeva OM, Mikhailov EN, Mitrofanova LB, et al. Isolated sarcoidosis of the heart. Clinical case and literature review. Russian Journal of Cardiology. 2016;(1):99-104. (In Russ.) Моисеева О.М., Михайлов Е.Н., Митрофанова Л.Б., и др. Изолированный саркоидоз сердца: разбор клинического случая и обзор литературы. Российский кардиологический журнал. 2016;(1):99-104. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-99-104.
- Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. Am Heart J. 2009;157(1):9-21. doi:10.1016/j.ahj.2008.09.009.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы

Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., Авдонина Н.Г., Медведева Е.А., Федоренко А.А., Кулаков В.В., Карлина В.А., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Соловьев А.Е.

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность ассоциированы с высокими демографическими и экономическими потерями. Их снижение остается одним из основных направлений развития и совершенствования систем здравоохранения во всем мире. Анализ текущей ситуации в Российской Федерации (РФ) демонстрирует, что проблемными аспектами в системе оказания помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются недостаточное и несвоевременное выявление сердечно-сосудистых факторов риска, а также неэффективное управление ими ввиду неполноценной реализации существующих алгоритмов стратификации риска и принятия решений. Для достижения поставленной цели по снижению смертности от ССЗ к 2024г и дальнейшего сохранения тренда снижения смертности, наряду с внедрением долговременной популяционной стратегии формирования здорового образа жизни, необходимо смещение фокуса от экстренной помощи и выполнения высокотехнологичных вмешательств к долгосрочному управлению сердечно-сосудистыми рисками. Внедрение новой модели специализированной помощи при ССЗ — системы управления сердечно-сосудистыми рисками направлено на эффективное использование ресурсов здравоохранения и обеспечение планируемого снижения сердечно-сосудистой смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания, заболеваемость, смертность, управление сердечно-сосудистыми рисками.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации. Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Звартау Н. Э.* — к.м.н., заместитель генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Виллевальде С.В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Яковлев А.Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления

по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Алиева А.С. — врач-кардиолог, к.м.н., руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Авдонина Н.Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Медведева Е.А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Федоренко А. А. — врачкардиолог, специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-9836-7841, Кулаков В.В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8633-1852, Карлина В.А. — врач-кардиолог, специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-9912-7789, Ендубаева Г.В. — врач-кардиолог, специалист службы анализа Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436. Зайцев В.В. — врач-кардиолог главного клинического комплекса клиник, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Соловьев А. Е. — специалист отдела анализа нормативных документов в здравоохранении и экспорта медицинских услуг Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-2378-9940.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zvartau ne@almazovcentre.ru

 $A\Gamma$ — артериальная гипертония, CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, CCP — сердечно-сосудистый риск, LY CCP — Центр управления сердечно-сосудистыми рисками, $P\Phi$ — Российская Федерация, VBC — ишемическая болезнь сердца, VB — фибрилляция предсердий, VB — международное нормализованное отношение, VB — сердечная недостаточность, VB — холестерин, VB — VB —

Рукопись получена 30.09.2019 Рецензия получена 09.10.2019 Принята к публикации 21.10.2019



Для цитирования: Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., Авдонина Н.Г., Медведева Е.А., Федоренко А.А., Кулаков В.В., Карлина В.А., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Соловьев А.Е. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):69–82 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups

Shlyakhto E. V., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Yakovlev A. N., Soloveva A. E., Alieva A. S., Avdonina N. G., Medvedeva E. A., Fedorenko A. A., Kulakov V. V., Karlina V. A., Endubaeva G. V., Zaitsev V. V., Soloviev A. E.

Cardiovascular morbidity and mortality are associated with high demographic and economic losses. Their decrease is one of the main lines of development and improvement of the world health systems. An analysis of the current situation in the Russian Federation (RF) demonstrates that the areas of concern in system for cardiovascular diseases (CVD) patients' care are the insufficient and untimely identification of cardiovascular risk factors, as well as their ineffective management due to the incomplete implementation of existing risk stratification guidelines and decision making. To achieve the aim of reducing mortality from cardiovascular diseases by 2024 and further preserving of this tendency, along with the introduction of a long-term population-based strategy for creating a healthy lifestyle, it is necessary to shift the focus from emergency care and performing high-tech interventions to long-term management of cardiovascular risks. The introduction of a new model of specialized care for cardiovascular diseases, the cardiovascular risk management system, is aimed at the efficient use of healthcare resources and providing the reduction in cardiovascular mortality.

Key words: cardiovascular risk, cardiovascular disease, morbidity, mortality, cardiovascular risk management.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

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

Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Soloveva A.E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Alieva A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Avdonina N.G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Medvedeva E.A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Fedorenko A.A. ORCID: 0000-0002-9836-7841, Kulakov V.V. ORCID: 0000-0001-8633-1852, Karlina V.A. ORCID: 0000-0001-9912-7789, Endubaeva G.V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Zaitsev V.V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Soloviev A.E. ORCID: 0000-0003-2378-9940.

Received: 30.09.2019 Revision Received: 09.10.2019 Accepted: 21.10.2019

For citation: Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S., Avdonina N.G., Medvedeva E.A., Fedorenko A.A., Kulakov V.V., Karlina V.A., Endubaeva G.V., Zaitsev V.V., Soloviev A.E. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):69–82. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

Введение. Проблема высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире и в Российской Федерации

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляют одну из главных угроз устойчивому мировому развитию в XXI веке [1]. Занимая первое место среди причин смертности во всем мире, ССЗ обусловливают более 17,5 млн смертей в год, причем большая часть из них потенциально предотвратима [2]. В Российской Федерации (РФ) в 2018г от ССЗ умерли 841915 человек [3], что соответствует потерям порядка 100 человеческих жизней в час. Существенные прорывы в профилактике, диагностике и лечении ССЗ, достигнутые в развитых странах за последние годы, привели к значимому снижению сердечно-сосудистой смертности, в то время как в странах с низким и средним уровнем дохода на душу населения она либо продолжает расти тревожными темпами, либо значимо не снижается.

В течение 13-летнего периода (с 2005 по 2018гг) показатель смертности от ССЗ в РФ снизился на 36,6% [3, 4]. Связанное с эффективной реализацией целого комплекса мероприятий в области модернизации системы здравоохранения в стране, однако в основном являющееся результатом "сосудистой программы" по организации экстренной помощи больным с острым коронарным синдромом, столь существенное снижение сердечно-сосудистой смертности практически исчерпывает возможности допол-

нительного снижения смертности за счет улучшения прогноза при острых состояниях.

Несмотря на положительную динамику, сердечнососудистая смертность в РФ существенно превышает таковую в странах Европы и США [3-5]. Хотя за период с 2000 по 2018гг доля сердечно-сосудистой смертности в структуре общей смертности уменьшилась с 55,3 до 46,3%, она продолжает стойко доминировать над другими причинами [4], определяя практически каждый второй случай смерти в стране. Согласно Указу Президента РФ от 07.05.2018г № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года" [6] одним из приоритетных целевых показателей является повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024г (до 80 лет к 2030г). Разработанный и утвержденный 24 декабря 2018г Национальный проект "Здравоохранение" Министерства здравоохранения РФ и входящий в его состав Федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" [7] определяют необходимым к 2024г снижение показателя смертности от ССЗ до уровня ниже 450 случаев на 100 тыс. населения, что эквивалентно снижению текущего показателя сердечно-сосудистой смертности (на начало 2019г 573,6 на 100 тыс. жителей, по оперативным данным Росстата за январьиюнь 2019г - 606,7) на 21,5% в течение ближайших 5 лет. К сравнению, глобальная стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями, разработанная Всемирной организацией здравоохра-

Стратегии контроля и управления рисками в континууме сердечно-сосудистых заболеваний



Рис. 1. Стратегии контроля и управления рисками в континууме сердечно-сосудистых заболеваний (модифицировано из S. Reddy et al. Innovative approaches to prevention tackling the global burden of cardiovascular disease. Report of the WISH Cardiovascular Disease Forum, 2016 [9]).

Примечание: жирный шрифт с подчеркиванием — положения по контролю и управлению сердечно-сосудистыми рисками.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

нения в 2013г, предполагает снижение аналогичного показателя на 25% в течение 13-летнего периода (к 2025г) [8], что соответствует для РФ достижению к указанному сроку показателя смертности от ССЗ 525,0 на 100 тыс. жителей в год. Реализация национального проекта "Здравоохранение" и достижение целевых показателей подразумевает не только поддержание существующего темпа, но и обеспечение более быстрой и устойчивой траектории снижения сердечно-сосудистой смертности, что представляется возможным только при условии глубокой трансформации существующих моделей оказания кардиологической помоши в РФ.

Предпосылки к созданию системы управления сердечно-сосудистыми рисками

Ключевыми стратегиями лечения на любой стадии ССЗ и на любом этапе и уровне оказания медицинской помощи являются информирование населения о факторах риска (ΦP), их раннее выявление и коррекция (рис. 1).

Учет неблагоприятного влияния каждого конкретного ФР и их одновременного сочетания лежит в основе оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), который описывает абсолютный риск возникновения сердечно-сосудистых событий в дан-

ный период времени у конкретного пациента. Его определение рекомендовано действующими руководствами в качестве приоритетного направления при планировании стратегий профилактики: первичной (популяционной и стратегии высокого риска [10]) — направленной на предотвращение развития ССЗ, и вторичной — направленной на предотвращение развития осложнений у уже имеющих ССЗ пациентов.

Несмотря на наличие широкого спектра доступных доказанных профилактических вмешательств по снижению распространенности и выраженности ФР ССЗ и предотвращению ассоциированных с ними заболеваемости и смертности, миллионы людей во всем мире по-прежнему подвержены неблагоприятному влиянию потенциально корригируемых сердечно-сосудистых ФР и состояний [11, 12]. По данным крупных эпидемиологических, когортных исследований и регистров, выполненных за последние два десятилетия в РФ (табл. 1), очевидны, с одной стороны, стабильно высокая распространенность ФР и низкая осведомленность о них взрослого населения, с другой — сохраняющееся неудовлетворительное выявление и коррекция сердечно-сосудистых ФР врачами, а также явное несоответствие между обследованием и лечением в рутинной практике и действу-

Таблица 1

Распространенность сердечно-сосудистых ФР и их контроль в РФ по данным регистров, эпидемиологических и когортных исследований

Название исследования, год ПРОГНОЗ ИБС (2004-2007), проспективный визит через 3,9 лет [10]	Дизайн, популяция, количество пациентов Проспективный регистр пациентов из Московского региона с ИБС, подтвержденной данными коронароангиографии, N=550 (78,4% мужчины, средний возраст мужчин 57,7±0,4 лет, женщин — 60,3±0,7 лет), проспективные данные через 3,9 лет — 303 пациента	Частота факторов риска, ССЗ Анамнез ИМ, инсульта или реваскуляризации у 175 (57,8%) из 303 пациентов	Особенности тактики ведения Частота назначения статинов амбулаторно 10,3% (75% симвастатин в средней дозе 16 мг), в кардиологическом стационаре 85,5% (60,4% симвастатин в средней дозе 18 мг), через 3,9 лет 67,3% (53,7% симвастатин в средней дозе 14,75 и 16,6 мг для дженерика и оригинального препарата). Целевой уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л при госпитализации и через 3,9 лет у 16,3% и 40% пациентов; ХС ЛПНП <2,0 ммоль/л у 6,9% и 15,8%.
"ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высоКого риска в реАльной клинической пРактике 2005-2006гг (ОСКАР-2006)" [11]	Образовательная программа (235 врачей, 36 городов РФ), последовательное включение пациентов 35-75 лет с анамнезом ИМ и/или реваскуляризацией миокарда в анамнезе и/или стабильной стенокардией, СД 2 типа, заболеванием сонных и периферических артерий, высоким риском фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE, N=7098 (51,8% мужчины, средний возраст 57,7±0,2 лет)	Курение на момент исследования >50% мужчин и 8,8% женщин, АГ 83,4%, дислипидемия >70%, СД у 29,2% женщин и 15,3% мужчин, ИБС 80%, перенесенный ИМ 32%, АКШ 6,1%, ЧКВ 3,2%, инсульт 6%, периферический атеросклероз 22%	Антигипертензивная терапия 87,2% (иАПФ 63%, ББ 54,4%), эффективность лечения у 22,4% пациентов, антиагреганты 38%, статины 5,3% (целевые значения ХС ЛПНП у 4,3%). Терапия статинами ранее у 28% пациентов (33,2% мужчин и 22,7% женщин), большинство через некоторое время отказались от приема, в основном из-за высокой стоимости. 60% пациентов принимали ≥3 препаратов одновременно
ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ОИМ) ЛИС-1 — 2005 (часть 1), 2011-2012 (часть 2)	Регистр всех случаев ИМ, подтвержденных госпитализацией в стационары Люберецкого района Московской области (ЛИС-1), N=1133 (средний возраст мужчин — 60,1±0,5 лет, женщин — 71,4±0,4 лет)	нд	Частота догоспитальной терапии: ББ 21,4%, иРААС 35,3%, антиагреганты 15,7%, статины 1,9%, диуретики 13% (Гинзбург Возможности регистра)
ЛИС-3 — 2014 [12, 13]	Случаи ИМ, госпитализированные в Люберецкую больницу № 2, заполнение специально разработанной анкеты, N=272 (57,7% мужчины, средний возраст 63,6±12,6 лет)	нд	Частота догоспитальной терапии: ББ 39%, иРААС 47%, антиагреганты 37%, статины 15%, диуретики 15%
	Регистр всех случаев ОКС, подтвержденных госпитализацией в стационары, с унифицированной укороченной картой регистра, в которой особое внимание уделялось лекарственной терапии, которую получали больные, N=215	нд	Частота догоспитальной терапии: ББ 33%, иАПФ 27%, БРА 8,8%, антиагреганты 27,4%, статины 16,3%
ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку) (01.01.2009-31.12.2010) [14]	Случаи инсульта или ТИА, госпитализированные в Люберецкую больницу № 2, N=637 (36% мужчин, средний возраст 70,9±9,6 лет, ишемический инсульт 87,6%, ТИА 8,6%, геморрагический инсульт 3,8%)	Курение 13,2%, злоупотребление алкоголем 11%, ожирение 18,8%, избыточная масса тела 22,3%, анамнез ГХС 9,9% (однако во время госпитализации ХС >4,5 ммоль/л у 52,9% пациентов). АГ 87%, ФП 24,3% (из них в 75% постоянная форма), анамнез предшествующего инсульта 23,1%, анамнез ИМ 12,6%, ЧКВ и АКШ 0,5%, СД 21,5%	Догоспитальная терапия: Антигипертензивная терапия 41,6% (из них иАПФ 74%, ББ 25,7%, БКК 8,3%), антиагреганты 6,8%, варфарин 0,6% (или 2,6% пациентов с ФП в анамнезе), гиполипидемические препараты 0,9% пациентов. Терапия в стационаре: иАПФ 67,8%, АСК 61,5%, варфарин 0,6%. Рекомендации в выписку: 75,1% иАПФ, БКК 2%, индапамид 25,1%, антитромбоцитарные препараты 84,5%, варфарин 1%, статины 0,6%
КРИСТАЛЛ (февраль 2009-февраль 2011) [15]	Проспективное наблюдательное исследование резидуального риска у больных с очень высоким риском ССЗ и атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Пациенты 40-80 лет с документированными проявлениями атеросклероза (ИБС, риск >5% по шкале SCORE) и дислипидемией, обратившиеся за консультативной помощью к кардиологам, N=400 (52% мужчины, средний возраст 60,2 лет)	ИБС 83% (перенесли в прошлом ИМ 32%, АКШ или ангиопластику 27%), перенесенный инсульт 8,5%, СД 2 типа 21%, выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий 10,3%, АГ 80,2%, избыточная масса тела 78,6%, курение 14%, недостаточная физическая активность 47%, семейный анамнез ранних ССЗ 44,7%	Частое назначение симвастатина (43,8%) и аторвастатина в дозе 20 (10;20) мг/сут. (39,2%). Комбинированная терапия с фибратами — 8,3%, с эзетимибом у 3,2%. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л 8,5%, уровень ТГ <1,7 ммоль/л — у 68%, уровень ХС ЛПВП >1 у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин в 66,8% случаев

DYSIS-RUSSIA (Dyslipidaemia International Study (DYSIS) registry) (2011r) [16]	Эпидемиологическое, многоцентровое, кросс-секционное исследование Амбулаторные пациенты >45 лет, получавшие статины ≥3 мес., N=1586 (55,2% мужчин, средний возраст 63,2±9,2 года)	Курение 17,9%, ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) 39,5%, метаболический синдром 62,8%, АГ 91,6%, СД 24%; очень высокий риск 88%	Низкая частота назначения аторвастатина (51,2%) и розувастатина (15,5%); в 6,4% случаев комбинированная липидмодифицирующая терапия. Высокие дозы статинов получали 51,5% пациентов. Недостижение целевого уровня ХС ЛПНП — 53,5% в общей группе, у пациентов очень высокого риска — 87,8%.
РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний) (2012 и 2013гг) [17]	Амбулаторно-поликлинический регистр г. Рязани. Пациенты с АГ, ИБС, ХСН, ФП, обратившиеся к терапевтам и кардиологам, N=3690 (28% мужчины, средний возраст 66,1±12,9 лет)	ИБС 69,1%, XCH 73,9%, ФП 14,4%, СД 19,1%, ГХС 73%, АГ 97,8%. Низкая частота регистрации статуса курения (3,8%) и семейного анамнеза ранних ССО (4,2%)	Назначение терапии статинами 21,9% (при ИБС в 28,7% случаев, при перенесенном ИМ и инсульте — в 42,3% и в 22,3% случаев, соответственно. Назначение блокаторов РААС при ХСН в 76,2% случаев, антиагрегантов при ИБС в 56,9%, антикоагулянтов при ФП в 4,2%. Достижение целевого АД у 19,9%, целевого уровня ХС при терапии статинами у 29,6%
Рекваза (РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний), данные за март-май 2012 [18]	Часть амбулаторно-поликлинического регистра г. Рязани. Пациенты с АГ, ИБС, ХСН, ФП, обратившиеся к терапевтам и кардиологам, с тяжелой ГХС, N=1642, из них данные хотя бы об одном уровне ХС в анализах у 1271 (77%). У 561 (44%) выраженная ГХС >6,2 ммоль/л (17,3% мужчины, медиана возраста 67 (59-75) лет)	Диагноз гиперлипидемии указан в 9% амбулаторных карт пациентов с выраженной ГХС. Данные об уровне ХС ЛПНП в ≥1 анализе крови только у 39 человек (7%), ТГ — у 159 (28,3%); у 28,2% — лабораторные критерии семейной ГХС 99,1% — АГ, 78,4% — ИБС, 23,8% — СД, 13,4% — УЗДГ брахиоцефальных артерий	Статины рекомендованы только 100 (17,8%) пациентам с выраженной ГХС (аторвастатин 82%, розувастатин 5%). В основном (94%) терапия в дозах 10-20 мг в пересчете на аторвастатин. 40 мг — в 1 случае. Ни одного назначения статинов в максимальных дозах. У пациентов, принимавших статины, уровень ХС ЛПНП определен в 8% случаев (у 5% — на фоне терапии). Пациентам с лабораторными критериями семейной ГХС статины назначены в 25,3% случаев. Рекомендации по коррекции хотя бы 1 ФР (питание, гиперлипидемия, гиподинамия) в 33,9% амбулаторных карт
АРГО (Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики), часть I (октябрь 2013-июль 2014) [19]	Одномоментное поперечное не сравнительное исследование. Пациенты ≥30 лет, обратившиеся в поликлинику поводу стабильной ИБС, АГ, любой реваскуляризации в анамнезе, ишемического инсульта в анамнезе, атеросклеротического поражения периферических сосудов, №18273 пациентов (41,1% женщин, средний возраст 59,7±0,6 лет)	Курение 23,5%, ожирение (ИМТ \geqslant 30 кг/м 2) 29,9%, ГХС (ХС >5 ммоль/л) — у 81,3% женщин и 78,9% мужчин, АГ 82,7%, СД 18,6%, ИБС — 58,9%, ИМ в 19,7%, реваскуляризация в анамнезе — 9,5%, ФП — 11,8%	Терапия статинами не назначена 57% пациентам, высокоинтенсивная терапия аторвастатином и розувастатином назначена в 27,2% и 9,1% случаев. Целевой уровень XC (<4 ммоль/л) у пациентов очень высокого ССР: 2,04% (группа хронической ИБС), 7,38% (группа ИМ с АКШ или стентирования), 5,62% (группа АКШ или стентирования без ИМ)
ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) [20-22]	Представительные выборки из неорганизованного населения возраста 25-64 лет из 13 регионов РФ, N=18305	31,3% — высокий и очень высокий риск, ГХС 57,6% (осведомленность об уровне ХС у 20% мужчин и 32% женщин), АГ 33,8% (осведомленность у 67,5% мужчин и у 78,9% женщин), ожирение 29,7%, гипергликемия/диабет 4,6%, курение 25,7%, низкая физическая активность 38,8%, избыточное потребление соли 49,9% и недостаточное потребление овощей и фруктов 41,9%	Статины принимали 7% пациентов высокого и очень высокого риска. Достижение целевых уровней ХС ЛПНП в этих группах у 14,4% мужчин и 4,8% женщин, соответственно. Антигипертензивную терапию принимали 39,5% мужчин и 60,9% женщин, только у половины достигнут целевой уровень АД

Сокращения: ББ — бета-блокаторы, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ГХС — гиперхолестеринемия, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ХС — холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС — холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, УЗДГ — ультразвуковая допплерография, ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АК — антагонисты кальция, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск.

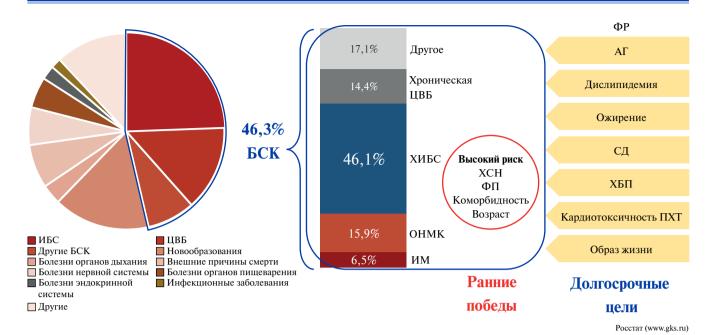


Рис. 2. Структура общей смертности и смертности от болезней системы кровообращения в РФ в контексте стратегии управления сердечно-сосудистыми рисками.

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертония, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ПХТ — полихимиотерапия.

ющими клиническими рекомендациями и руководствами [13-25].

Несомненно, ведущее значение в управлении ССР имеет эффективная организация амбулаторной помощи, качество которой, несмотря на многолетние усилия, остается неудовлетворительным во всем мире. В частности, амбулаторная помощь взрослым жителям США с 2002 по 2013гг существенно не улучшилась [26]. Анализ текущей ситуации в РФ также демонстрирует, что недостаточное выявление ФР и неэффективное управление ими в большей степени характерно для амбулаторно-поликлинической службы. По данным долгосрочного регистра пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в 2004-2014гг препараты с доказанной эффективностью (статины, антиагреганты, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) при поступлении в кардиологический стационар принимали 15% пациентов, при выписке — 69%, в дальнейшем на амбулаторном этапе через 4 и 7 лет наблюдения — 41% и 35%, соответственно [10].

Неудовлетворительным остается качество ведения пациентов с фибрилляцией предсердий ($\Phi\Pi$). При анализе историй болезни госпитализированных в 2013г в кардиологическое отделение пациентов с неклапанной $\Phi\Pi$, на амбулаторном этапе только 40% получали антикоагулянты, в то время как 38,4% получали только антиагреганты, а 21,6% оставались без антитромботической терапии; терапия антикоагулянтами в стационаре была назначена 74,4% пациентам.

В то же время среди пациентов, амбулаторно получавших варфарин, только у 26,8% значение международного нормализованного отношения (МНО) было целевым при поступлении в стационар [27]. По данным регистра РЕКВАЗА (n=817, 46,9% мужчин, возраст $68,5\pm9,6$ лет) контроль уровня МНО у пациентов с $\Phi\Pi$, получающих варфарин, осуществлялся в среднем в 75,7% и 90,2% случаев на амбулаторном и госпитальных этапах, соответственно, однако его целевой уровень достигался не более, чем у 40% пациентов [28].

Не отвечает требованиям действующих клинических рекомендаций также тактика ведения пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Исследование 750 пациентов, экстренно госпитализированных с декомпенсацией СН, продемонстрировало неэффективный контроль за гемодинамикой и весом, неготовность титровать и достигать рекомендованных доз лекарственных средств на амбулаторном этапе, что ассоциируется с высоким риском повторных госпитализаций и смерти [29].

Играя принципиальную роль в длительном наблюдении пациентов с хроническими заболеваниями и предотвращении их обострения или декомпенсации, в реабилитации пациентов после перенесенных острых событий и профилактике повторных событий, а также в обеспечении и контроле лекарственной терапии, эффективная деятельность амбулаторной службы по своей сути является незыблемой основой для повышения эффективности системы здравоохранения в целом и снижения смертности



пиформационные технологии (оомен данными, СППП, телемедицина), обучение

Рис. 3. Трехуровневая модель системы управления сердечно-сосудистыми рисками, организация потоков пациентов. **Сокращения:** СППР — система поддержки принятия решений, НМИЦ — национальные медицинские исследовательские центры.

населения. Это наглядно демонстрирует анализ структуры сердечно-сосудистой смертности (рис. 2). Доля смертности от острых событий невелика и составляет 6,5% для инфаркта миокарда и 15,9% — для инсульта, в то время как преобладающую часть занимают хронические формы ССЗ. Даже при самых оптимистичных прогнозах становится очевидным, что уменьшение госпитальной летальности от инфаркта миокарда вдвое не приведет к значимому снижению смертности от ССЗ в стране (снижение не более, чем на 3,3%), и, следовательно, улучшение текущей ситуации не может быть реализовано только за счет оптимизации экстренной госпитальной помощи при острых формах ССЗ.

Таким образом, для достижения амбициозных планов, наряду с внедрением долговременной популяционной стратегии формирования здорового образа жизни для снижения распространенности ФР в рамках первичной профилактики (главной составляющей "долгосрочных целей"), необходимо смещение фокуса с моментов экстренной помощи и дорогостоящих высокотехнологичных вмешательств на модель долгосрочного управления ССР в группах наиболее распространенных заболеваний и с наиболее высоким риском неблагоприятных событий. В данных подгруппах, за счет внедрения четких алгоритмов стратификации риска и тактики принятия решений, можно добиться выраженного снижения смертности в короткие сроки (достижение "быстрых побед") (рис. 2).

Важно отметить, что во всем мире, в том числе в РФ, организованы и эффективно функционируют

программы наблюдения, как правило, направленные на контроль одного или нескольких показателей или помощь при отдельных состояниях — кабинеты антикоагулянтной терапии, липидные центры, кабинеты для пациентов с СН. Однако несомненно, что сочетание нескольких ФР и ССЗ кумулятивно определяет более высокий риск. Фактически, для достижения контроля большинства из имеющихся ФР у среднестатистического пациента с ССЗ, необходимо участие пациента одновременно в нескольких программах, что в реальной практике трудно реализуемо. Предлагаемая новая модель оказания помощи — создание системы управления ССР — основана на стратегии всестороннего (в том числе междисциплинарного) подхода с концентрацией в одной "точке" оказания помощи ресурсов для расширенного и оперативного лабораторно-инструментального обследования и консультативной помощи квалифицированных специалистов различного профиля.

Принципы организации и функционирования системы управления ССР

Структура системы управления ССР

Система управления ССР представляет собой трехуровневую модель кардиологической помощи (рис. 3), при которой приоритетное внимание уделяется пациентам, относящимся к категории высокого и очень высокого ССР. Выявление данной подгруппы пациентов может осуществляться как в период диспансеризации взрослого населения, так и по обращению с симптомами ССЗ в учреждение амбула-

Задачи звеньев системы управления ССР

Урове	НЬ	Задачи	Ресурсы
1	Первичное звено	Выявление пациентов группы риска Первичное консультирование Направление в центры 2-го уровня Выполнение рекомендаций Наблюдение	Интеграция медицинских информационных систем с регистрами Система поддержки принятий решений
	Центр контроля биомаркеров	Обеспечение доступа к контролю биомаркера	"Аутсорсинг" контроля биомаркера на сестринский уровень Интеграция медицинских информационных систем с регистрами Система поддержки принятий решений
II	Центр управления сердечно- сосудистыми рисками	Консультативная помощь в сложных случаях Контроль исполнения рекомендаций первичным звеном Ведение и администрирование регистров Анализ качества контроля факторов риска Выявление пробелов в компетенциях и обучение специалистов первичного звена	Тарификация расширенного консультативного приема и углубленного обследования
III	Федеральный уровень	Консультативная поддержка и обучение Координация работы системы управления рисками Анализ результатов деятельности	

торно-поликлинической службы или стационар. Координация потоков пациентов осуществляется в зависимости от сложности конкретной клинической ситуации (рис. 3, табл. 2).

Первым уровнем системы управления ССР является первичное звено, оказание медицинской помощи в котором осуществляется врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами) врачебных амбулаторий, здравпунктов, поликлиник, поликлинических подразделений медицинских организаций, кабинетов и центров (отделений) общей врачебной практики (семейной медицины), центров здоровья и отделений (кабинетов) медицинской профилактики, врачами терапевтами и кардиологами медицинских организаций первого и второго уровня. Задачи медицинского персонала на этом уровне — стратифицировать пациентов по риску. К категориям высокого и очень высокого ССР, согласно действующим клиническим рекомендациям [23, 30], относятся пациенты:

- с ССЗ атеросклеротического генеза, подтвержденными клинически (перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, операции реваскуляризации коронарных и других артерий, инсульт, транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевание периферических артерий) или по данным визуализации артерий (значимые атеросклеротические бляшки по данным коронароангиографии или дуплексного сканирования сонных артерий);
- с сахарным диабетом (кроме молодых людей с сахарным диабетом 1 типа без других ФР, которые могут иметь низкий или умеренный риск);
- с хронической болезнью почек третьей и выше стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²);

- со значительным повышением одного из ΦP (например, если уровень общего XC > 8 ммоль/л, например, при семейной гиперхолестеринемии, или артериальное давление $\ge 180/110$ мм рт.ст.);
- с 10-летним риском фатальных ССЗ по SCORE \geqslant 5%.

Персонал первичного звена осуществляет первичную консультацию, модифицирует риск в стандартных ситуациях, либо направляет отдельные случаи высокого/очень высокого ССР в Центры управления сердечно-сосудистыми рисками (ЦУ ССР). Для каждого из модифицируемых ФР устанавливается индивидуальный целевой уровень показателей риска с разработкой стратегии его достижения, детальным консультированием и обучением пациента, выдачей информационных материалов. В случае консультации пациента в ЦУ ССР или федеральном центре задача первичного звена — исполнение прописанных рекомендаций и дальнейшее наблюдение пациента. Особую ценность в оптимизации контроля риска на этапе первичной помощи представляет возможность использования удаленного мониторинга состояния пациента (телемониторинга). Благодаря этому процесс наблюдения и лечения осуществляется с активным участием пациента и в привычной ему среде, что может позволить улучшить качество контроля риска, преодолев барьеры, связанные с пациентом или доступом к консультативной помощи.

На уровне первичного звена организуются различные по оснащению и возможностям центры/кабинеты контроля биомаркеров. Основная функция центра контроля биомаркеров — обеспечение упрощенного и ускоренного доступа к контролю лабораторных параметров — в клинико-диагностической лаборатории (при наличии) или в кабинете кардиолога, осна-

щенном экспресс-анализаторами для ряда параметров (креатинин, общий холестерин (XC), холестерин липопротеидов низкой плотности (XC ЛПНП), МНО, глюкоза, гликированный гемоглобин, мозговой натрийуретический пептид или NT-предшественник мозгового натрийуретического пептида).

Предполагается, что использование информационных технологий позволит широко задействовать средний медицинский персонал как в работу с пациентами, так и в процесс контроля сердечно-сосудистых ФР с помощью системы поддержки принятия решений (СППР).

Второй уровень системы представлен ЦУ ССР.

ЦУ ССР — структура, создающаяся с выделением соответствующих ставок специалистов и среднего медицинского персонала на базе специализированных учреждений, располагающих лабораторно-диагностическими службами, СППР, инструментами автоматизации и информационными технологиями, квалифицированным персоналом, а также взаимодействующая с первичным звеном здравоохранения и обеспечивающая своевременное выявление и контроль сердечнососудистых ФР, достижение у пациентов целей первичной и вторичной профилактики, установленных клиническими рекомендациями.

ЦУ ССР создаются на базе амбулаторно-поликлинической службы при медицинских организациях третьего уровня, с развитой инфраструктурой лабораторно-инструментальных исследований и возможностью оперативного телемедицинского консультирования с федеральными центрами.

Кардиолог ЦУ ССР осуществляет организационно-методическую и консультативную помощь в сложных случаях, дает рекомендации первичному звену и контролирует их исполнение, выявляет пробелы в компетенциях и обучает специалистов первичного звена. За счет объединения с первичным звеном единой информационной системой, процесс направления в Центры для консультации существенно упрощается и ускоряется. При этом, после получения заявки на консультацию ответственность за вызов пациента на прием, осуществление консультации, планирование дальнейшего ведения пациента (при сохранении уровня риска, подразумевающего потребность наблюдения на 2 уровне), ложится на медицинскую сестру и врача ЦУ ССР. С учетом того, что в Центрах также осуществляется ведение и администрирование регистров и анализ качества контроля ФР, в штатное расписание Центра необходимо ввести дополнительную должность медицинской сестры. Концентрация пациентов высокого риска в одном или нескольких учреждениях позволит также организовать создание банка биообразцов пациентов, включенных в программу управления ССР, для анализа национальных генетических особенностей ФР и заболеваний.

В регионах, специализирующихся на оказании определенных видов высокотехнологичной помощи, рассматривается возможность создания специализированных ЦУ ССР (например, кардио-онкологических).

Третий — федеральный уровень — обеспечивает консультативную поддержку и обучение (в том числе подготовку инструкторов-педагогов из числа врачей амбулаторной службы и стационаров в рамках мастер-классов), координирует работу системы управления ССР, формируя текущее представление о ходе ее работы, особенностях включенных пациентов, оценке соблюдения критериев качества контроля риска, быстро реагирует в случае возникновения сложностей и вносит предложения по модификации работы системы.

Главные задачи системы управления — стратификация пациентов по уровню риска, выявление и учёт групп пациентов с высоким риском неблагоприятных событий, эффективная коррекция ФР со своевременным назначением оптимальной медикаментозной терапии, долгосрочное наблюдение, в том числе с активным вовлечением пациента в процесс управления заболеванием, обеспечение "обратной связи" и контроля эффективности за счёт региональных регистров, анализа медицинских баз данных, использования ресурсов региональных сегментов медицинских информационных систем. Для эффективной реализации задач существенную роль играет квалифицированный средний медицинский персонал, который будет осуществлять тесное персональное взаимодействие с пациентами, их мотивацию, эмоциональную поддержку, обучение, контроль информированности и соблюдения рекомендаций.

Информационная поддержка

Для реализации системы управления ССР необходима разработка и внедрение единой, объединяющей медицинские учреждения всех уровней, информационной системы, куда загружаются и где аккумулируются данные клинического и лабораторно-инструментального обследования пациента и описание консультативного приема врачей всех специальностей, и в которую инкорпорированы шаблоны рекомендаций для пациента по немедикаментозным и медикаментозным методам лечения, автоматизированные алгоритмы стратификации риска и такие инновационные технические решения как СППР.

Во-первых, внедрение в программное обеспечение индикаторов высокого и очень высокого ССР (клинических, лабораторных и инструментальных), позволит на любом этапе обследования в любом учреждении и у любого специалиста выявлять пациентов, требующих детального внимания.

Во-вторых, становится возможным оптимизировать нагрузку на врачей за счёт широкого вовлечения среднего медицинского персонала в автоматизированный

процесс координации работы с пациентом: внесение результатов обследования в единую информационную систему и оповещение пациентов как об оптимальных результатах обследования, так и о необходимости повторного визита для получения письменных рекомендаций врача по дальнейшему лечению или направления в другую медицинскую организацию (вне врачебного приема, на сестринском уровне). Рекомендации или направление формируются системой в автоматическом режиме в личном кабинете врача на основе ранее внесенных в нее медицинской сестрой результатов обследования, утверждаются и подписываются электронной подписью лечащим врачом, распечатываются и выдаются курирующей медицинской сестре для хранения в амбулаторной карте.

В-третьих, агрегация всех данных в единую базу, автоматическая индикация групп риска и СППР для выбора тактики ведения для врача первичного звена и ЦУ ССР позволит существенным образом сократить время, затраченное на сбор информации о пациенте, выбор лечебной тактики и ведение медицинской документации.

В-четвертых, информатизация составит основу процесса долгосрочного наблюдения пациентов групп высокого риска, поскольку сделает доступными автоматическую оценку эффективности лечения, оповещение о сроках повторной консультации или контроля биомаркера, определение необходимости направления в другие медицинские организации. Последнее, в том числе, предполагает автоматическое оповещение Центра управления рисками о запросе на консультацию данного пациента.

В-пятых, в таких условиях пациент высокого ССР получает доступ к всесторонней информационной, консультативной и терапевтической поддержке и активно вовлекается в процесс лечения, что является основой пациент-ориентированной модели оказания помощи. В то же время, пациент исключается из процесса документооборота и согласования приемов между организациями разных уровней.

Важным компонентом информационной системы управления ССР является создание регистров и баз данных пациентов высокого риска. Помимо научно-исследовательской функции, регистры имеют важное практическое значение, поскольку позволяют координировать эффективность таргетных решений в данной популяции (продленного льготного лекарственного обеспечения, обеспечения инновационными лекарственным препаратами и методами лечения отдельных категорий пациентов, например, ингибиторами PCSK9 при тяжелой гиперхолестеринемии, ренальной денервации при резистентной артериальной гипертонии (АГ) и т.д.).

Возможным современным решением представляется также разработка единого мобильного приложения для пациентов с информацией об основных сер-

дечно-сосудистых ФР и методах их самоконтроля и коррекции, предоставлением возможности записи на прием через приложение в удобное время, а также отмены записи в случае необходимости, контроля результатов обследования и функцией напоминания. Соединение единой информационной системы и мобильного приложения может обеспечить непрерывную информационную взаимосвязь пациент — первичное звено, первичное звено — центры контроля биомаркеров, первичное звено — ЦУ ССР для "бесшовного" взаимодействия всех участников системы.

Ресурсы

Для создания системы управления ССР необходимо приложение усилий на локальном, региональном и национальном уровне для привлечения внимания к группам пациентов высокого риска, обеспечению интеграции различных этапов медицинской помощи и эффективной организации потоков пациентов.

Система управления ССР может быть реализована на базе действующих учреждений, оказывающих медицинскую помощь в регионе. При этом для реализации нового подхода необходимо устранение существующего кадрового дефицита, техническое обеспечение (в том числе доступ к сети Интернет и защищённым региональным сетям для обмена медицинской информацией на всех уровнях) и обучение медицинского персонала (в том числе среднего) по работе с единой информационной системой.

Интеграция в стратегию развития $P\Phi$ до 2024 года Создание системы управления ССР гармонично вписывается в стратегию развития системы здравоохранения в РФ до 2024г, поскольку в своей основе предполагает интеграцию сразу нескольких Федеральных проектов (помимо проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями") — "Укрепление общественного здоровья", "Старшее поколение" в рамках национального проекта "Демография" и "Развитие системы оказания первичной медикосанитарной помощи", "Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами", "Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий", "Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ)", "Развитие экспорта медицинских услуг".

Правовое регулирование

Процесс выявления пациентов группы риска и их наблюдения согласуется с порядком и правилами проведения диспансеризации и диспансерного наблюдения определенных групп взрослого населения, утвержденными Приказами Минздрава России от 13.03.2019 № 124н "Об утверждении порядка про-

ведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" [31] и от 29.03.2019 № 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" [32].

Для кардиолога ЦУ ССР, с учетом концентрации сложных пациентов и необходимости расширенного консультативного приема, предполагается введение дополнительной должности медицинской сестры ЦУ ССР с внесением изменений в Приказ Минздрава России № 918н от 15.11.2012 "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечнососудистыми заболеваниями" (ред. от 22.02.2019) [33].

Концепция системы управления ССР, опираясь на статью 4 ("Основные принципы охраны здоровья") и статью 6 ("Приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи") Федерального закона № 323-Ф3 от 21.11.2011 "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" [34], провозглашает, во-первых, приоритет профилактики в сфере охраны здоровья и осуществления своевременных мероприятий по предупреждению и раннему выявлению заболеваний и осложнений, во-вторых, приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи, который реализуется в том числе путем организации оказания медицинской помощи пациенту с учетом рационального использования его времени.

Активное применение информационных и телемедицинских технологий и дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой в системе управления ССР реализуется в рамках Приказа Минздрава России от 30.11.2017 № 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помоши с применением телемелицинских технологий" [35]. В качестве Единой информационной системы предполагается использование существующей Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), утвержденной Постановлением Правительства РФ от 05.05.2018 № 555 "О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения" [36], задачи которой направлены на информационное обеспечение государственного регулирования в сфере здравоохранения; информационную поддержку деятельности медицинских организаций, включая поддержку осуществления медицинской деятельности; информационное взаимодействие поставщиков информации в единую систему и пользователей информации, содержащейся в единой системе.

Таргетные группы для пилотных проектов системы управления ССР

Зарубежными авторами установлено, что более 95% всех смертей от ССЗ в мире приходится на 6 состояний (ИБС, инсульт, АГ, кардиомиопатии, ревматическую болезнь сердца и Φ П) [5, 37]. Все-

мирная федерация сердца разработала серию глобальных дорожных карт с целью выявления потенциальных препятствий на пути к эффективной профилактике, выявлению и лечению ССЗ, выделив следующие 8 состояний: табакокурение, дислипидемия, АГ, СН, ФП, сочетание ССЗ и сахарного диабета, ревматическая болезнь сердца, вторичная профилактика [8].

На сегодняшний день в РФ оптимальным представляется выделение четырех таргетных групп для начального этапа реализации проекта по управлению ССР — резистентной АГ, тяжелой дислипидемии, ФП и СН.

АГ охватывает до 40% взрослого населения РФ [21]. Анализ распространенности и бремени ФР в различных странах мира демонстрирует, что АГ опосредует каждый пятый случай смерти в мире или 10,5 млн смертей в год [38], а также 58,3% смертей от геморрагического инсульта и 54,5% смертей от ИБС [39], кроме того, длительно существующая АГ в конечном итоге приводит к развитию СН, как следствие, большинство пациентов с СН имеют в анамнезе АГ (по данным российских исследований — 95,5% [40]). При этом только 12-18% всех случаев неконтролируемой АГ составляет АГ, истинно резистентная к лечению [41]. Когортное исследование 470386 пациентов продемонстрировало, что резистентная к терапии АГ ассоциируется с увеличением риска инсульта на 14%, ишемического кардиального события на 24%, развития СН на 46%, терминальной почечной недостаточности на 32% и смерти от всех причин на 6% по сравнению с поддающейся лечению гипертонией [42]. Другие проспективные исследования также свидетельствуют о более чем двукратном увеличении риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с контролируемой АГ [43, 44]. Учитывая широкий спектр эффективных методов лечения АГ, от лекарственной терапии до почечной денервации, очевидно, что большинство нежелательных событий потенциально предотвратимы.

С позиции высокой распространенности, прогностического значения и возможностей контроля другим значимым ФР наряду с АГ является дислипидемия. В РФ не менее половины населения имеет повышенный уровень ХС ≥5 ммоль/л [25]. Наиболее распространенной генетически обусловленной причиной гиперхолестеринемии является семейная гиперхолестеринемия (СХСГ). При отсутствии лечения СГХС характеризуется более чем 20-кратным увеличением риска ИБС, однако в мире диагноз СГХС установлен лишь в <1% от предполагаемого суммарного количества случаев [45, 46]. Встречаясь с частотой 1 на 250 человек [46], СГХС может охватывать примерно 500 тыс. населения РФ, прежде всего, трудоспособного возраста, при этом в большинстве случаев оставаясь не распознанным состоянием или распознанным уже на этапе манифестации ишемического события. По данным действующего регистра РЕНЕССАНС, на декабрь 2018г СГХС диагностирована у 1210 россиян, что составляет 0,2% от прогнозируемой распространенности, при этом генетическое подтверждение диагноза выполнено только в 6,4% случаев. Кроме того, средний возраст на момент диагноза СГХС составляет 54±13 лет, а более половины пациентов (55,7%) уже характеризуются наличием острого сердечно-сосудистого события в анамнезе [47].

ФП — самое распространенное нарушение ритма сердца, наблюдающееся у 1-2% от всей популяции, достигая 15% в группах пожилого возраста [48]. ФП обусловливает как минимум каждый пятый случай инсульта, увеличивает риск госпитализации на 10-40% и в 1,5-2 раза риск смерти [48]. Установлено, что кардиоэмболический инсульт на фоне ФП характеризуется более высоким риском повторных событий по сравнению с атеротромботическим инсультом [49]. Принципиально важным является своевременное назначение антикоагулянтной терапии, оценка и контроль риска кровотечений на протяжении всего периода наблюдения пациента.

Представляя финальный этап развития всех заболеваний сердца, СН по существу закрепляет за собой первое место по распространенности, стоимости и ассоциированной летальности среди всех ССЗ [50]. На сегодняшний день СН страдают 26 млн человек во всем мире [51]. В РФ с 1998 по 2014г распространенность СН увеличилась с 7,18 до 14,9 млн случаев, что в большей степени связано с ростом доли пациентов высокого функционального класса [50]. СН также является ведущей причиной госпитализации лиц старше 65 лет и вне зависимости от фенотипа ассоциируется с 3%-риском внутрибольничной летальности, 10 и 30% риском смерти от всех причин и повторных госпитализаций с СН в течение 90 дней после выписки, более чем 35% риском смерти в течение года [51].

Литература/References

- Ralston J, Reddy KS, Fuster V, Narula J. Cardiovascular diseases on the global agenda: the United Nations high level meeting, Sustainable Development Goals, and the way forward. Glob Heart. 2016;11:375-9. doi:10.1016/j.gheart.2016.10.029.
- WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013-2020 (resolution WHA66.10, 27 May 2013), http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/ WHA66/A66_R10-en.pdf?ua=1 (19 Aug 2019).
- Federal State Statistics Service (Федеральная служба государственной статистики), https://www.gks.ru/ (19 Aug 2019).
- Russian Statistical Yearbook 2018, р. 694 (In Russ.) Российский статистический ежегодник 2018. Стат.сб./Росстат, 2018. 694 с.
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. JACC 2017;70:1-25. doi:10.1016/j. jacc.2017.04.052.
- 6. Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 № 204 "On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024" Rossiyskaya Gazeta. №97с. 05/09/2018 (In Russ.) Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года". Российская газета. № 97с. 09.05.2018.

Создание специализированных учреждений для оказания помощи пациентам указанных групп (центров резистентной АГ, липидных центров, центров и кабинетов антикоагулянтной терапии, клиник СН), внедрение в практику новых моделей, ориентированных на пациента ("patient centricity") и максимально вовлекающих его в процесс самоконтроля, в том числе с обучением в школах и использованием телемониторинга [52-56] и активным привлечением медицинских сестер к наблюдению пациентов [57-58] за рубежом и в городах РФ продемонстрировало их потенциал для снижения сердечно-сосудистой смертности. Ускорение темпа старения населения с ростом числа пациентов с коморбидной патологией уже сегодня требует реализации мультидисциплинарного подхода.

Заключение

Создание системы управления ССР может стать новым шагом развития кардиологической службы в стране с обеспечением своевременной и качественной помощи и долгосрочного наблюдения пациентов высокого и очень высокого ССР, улучшением преемственности, а также в короткие сроки привести к ускорению темпов снижения ССЗ, смертности и связанных с ними потерь.

Для реализации концепции необходима, в первую очередь, слаженная командная работа — органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, руководителей учреждений, врачей и среднего медицинского персонала. Инициация пилотных проектов по созданию ЦУ ССР позволит в ближайшие сроки продемонстрировать сильные и слабые стороны формируемой системы, адаптировав ее к региональным особенностям и имеющимся ресурсам системы здравоохранения, а в отдаленной перспективе — сделать ее частью рутинной клинической практики.

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

- "Passport of the national project "Healthcare" (in Russ.) "Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16), http://www. consultant.ru (19 Aug 2019).
- 8. https://www.world-heart-federation.org/cvd-roadmaps (19 Aug 2019).
- Riahi F, Dorling G, Callahan R, et al. Innovative Approaches to Prevention: Tackling the Global Burden of Cardiovascular Disease. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health. 2016. p.11.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Wall HK, Ritchey MD, Gillespie C, et al. Vital Signs: Prevalence of Key Cardiovascular Disease Risk Factors for Million Hearts 2022 — United States, 2011-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(35):983-91. doi:10.15585/mmwr.mm6735a4.
- Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.

- 13. Tolpygina SN, Martsevich SY. Study of a trend in the frequency of using main drug classes indicated for the treatment of patients with chronic coronary heart disease in 2004 to 2014: data from the CHD prognosis registry. The Clinician. 2016;10(1):29-35. (In Russ.) Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю. Изучение динамики частоты приема основных классов лекарственных препаратов, показанных при лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, с 2004 по 2014 г. Данные регистра ПРОГНОЗ ИБС. Клиницист. 2016;10(1):29-35. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-1-29-35.
- Shalnova SA, Deev AD. High-risk patient characteristics. Results of the OSCAR Study: epidemiological part. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(5):58-63. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваскулярная тералия и профилактика. 2006;5(5):58-63.
- 15. Ginzburg ML, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The capabilities of a register as a quality control of the pharmacotherapy in outpatients at high risk of cardiovascular complications (The "LIS-1" Register). Ration Pharmacother Cardiol. 2014;10(3):288-92. (In Russ.) Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (РЕГИСТР "ЛИС-1"). Разиональная фармакотерапия в карлиологии. 2014;10(3):288-92.
- 16. Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Changes in prehospital pharmacotherapy in patients with acute coronary syndrome in 2005-2014 according to the LIS register. Ration Pharmacother Cardiol. 2014;10(6):631-3. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Динамика догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом с 2005 по 2014 гг. по данным регистра ЛИС. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):631-3.
- 17. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. Ration Pharmacotther Cardiol. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(2):114-22.
- 18. Zubareva MYu, Rozhkova TA, Gornyakova NB, et al. Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of development atherogenic dyslipidemia. A prospective study "CRYSTAL" Part 1: Purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013;1:26-34. (In Russ.) Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б., и др. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование "КРИСТАЛЛ" Часть 1: Цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. Атеросклероз и лислипилемии. 2013:1:26-34.
- 19. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. (on behalf of the DYSIS Study Group) Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. (от имени исследователей DYSIS) Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
- 20. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанных сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
- 21. Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). Ration Pharmacother Cardiol. 2014;10(6):612-6. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Якушин С. С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):612-6.
- 22. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Ration Pharmacother Cardiol. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ І. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-60.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. on behalf of the ESSE-RF workgroup. Distribution
 of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation:
 results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and
 Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д. и др.,

- от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-67.
- 24. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. on behalf of the ECCD-RF workgroup. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. И др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- 25. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. on behalf of ESSE-RF trial workgroup. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovasular risk: the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- Levine DM, Linder JA, Landon BE. The Quality of Outpatient Care Delivered to Adults in the United States, 2002 to 2013. JAMA Intern Med. 2016;176(12):1778-90. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6217.
- 27. Baranova El, Soboleva AV, Aznauryan RS, et al. Adequacy of antithrombotic therapy for non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. Atherothrombosis. 2015;1:16-23. (In Russ.) Баранова Е. И., Соболева А. В., Азнаурян Р. С., и др. Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Атеротромбоз 2015;1:16-23. doi:10.21518/2307-1109-2015-1-16-23.
- 28. Luk'yanov MM, Martsevich SYu, Yakushin SS, et al. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):40-6. (In Russ.) Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармасотерания в кардиологии. 2018;14(1):40-6. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.
- Fomin IV, Kraiem N, Polyakov DS, et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? Kardiologiia. 2018;58(3S):55-63. (In Russ.) Фомин И.В., Краием Н., Поляков Д. С., и др. Понятие стабильности течения XCH — приемлемо ли оно для российской практики? Кардиология. 2018;58(3S):55-63. doi:10.18087/cardio.2356.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- 31. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 13, 2019 №124n "On approval of the procedure for conducting preventive medical examinations and medical examination of certain groups of the adult population". Rossiyskaya Gazeta. № 7852. 04/29/2019. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 №124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". Российская газета. № 7852. 29.04.2019.
- 32. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 29, 2019 № 173n "On approval of the procedure for conducting dispensary monitoring for adults" Rossiyskaya Gazeta. № 7852. 04/29/2019. (In Russ.) Приказ Министерства здраво-охранения Российской Федерации от 29.03.2019 №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми". Российская газета. № 7852. 29.04.2019.
- 33. Order of the Ministry of Health of Russia №918n dated November 15, 2012 "On the approval of the procedure for providing medical care to patients with cardiovascular diseases". Rossiyskaya Gazeta. №90/1. 04/25/2013 (special issue). (In Russ.) Приказ Минздрава России №918н от 15.11.2012 "Об утверждении порядка оказания медициской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями". Российская газета. №90/1. 25.04.2013 (специальный выпуск).
- 34. Federal Law of November 21, 2011 №323-FZ "On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation". Russian Newspaper. № 263. 11/23/2011. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Российская газета. №263. 23.11.2011.
- 35. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 30, 2017 No. 965n "On approval of the organization and provision of medical care using telemedicine technologies" Rossiyskaya Gazeta. №7466. 11.01.2018. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.11.2017 №965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий". Российская газета. №7466. 11.01.2018.
- Decree of the Government of the Russian Federation of 05.05.2018 №555 "On the unified state information system in the field of healthcare" Official gazette 14.05.2018. №20. art. 2849. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 05.05.2018

- №555 "О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения". Собрание законодательства Российской Федерации. 14.05.2018. № 20. Ст. 2849
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. Lancet. 2016;388:1459-544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390:1345-422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines) Kardiologicheskij Vestnik. 2015;1(10):3-20. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Клинические рекомендации) Кардиологический вестник. 2015;1(10):3-20.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018 Nov;72(5):e53-e90. doi:10.1161/HYP.000000000000084.
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. Kidney Int. 2015;88:622-32. doi:10.1038/ki.2015.142.
- Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. J Hypertens. 2014;32(2):415-22. doi:10.1097/HJH.00000000000023.
- Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. Am J Hypertens. 2005;18:1422-8. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.05.014
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/eht273.
- Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017;7:e016461.
- 47. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). Russian Journal of Cardiology. 2019;24(5):7-13. (In Russ.) Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А., и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) Российский кардиологический журнал. 2019;24(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurhearti/ehw210.
- Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. Eur Heart J. 2004;25(19):1734-40.
- 50. Mareev VYu, Fomin IV, 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. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН РКО РНМОТ. Сердечная недо- статочность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016;25:2.
- Uhlig K, Patel K, Ip S, et al. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159(3):185-94. doi:10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00008.
- Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. J Hypertens. 2013;31(3):455-67. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd.
- McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10124):949-59. doi:10.1016/ S0140-6736(18)30309-X.
- 55. Fomin IV, Vinogradova NG, Farzaliev MI-ogly, et al. Efficiency of observing patients in the setting of a specialized center for treatment of chronic heart failure. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2018;2(1):221-9. (In Russ.) Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Фарзалиев М.И., и др. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018;2(1):221-9.
- 56. Vinogradova NG. City Center for the Treatment of Chronic Heart Failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2019;59(2S):31-9. (In Russ.) Виноградова Н. Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(2S):31-9. doi:10.18087/cardio.2621.
- Clark CE, Smith LFP, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control
 of blood pressure in people with hypertension: Systematic review and meta-analysis. BMJ
 2010;341:c3995. doi:10.1136/bmj.c3995.
- Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2014;3(2):e000718. doi:10.1161/JAHA.113.000718.

РЕСТИЛОЛ® Бисопролол / Периндоприл



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®



https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-84-90 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Стволовые клетки сердца: факт или фантазия?

Парфенова Е.В.^{1,2}

Весной 2018г Гарвардская медицинская школа и Бригамская и женская больница сообщили об отзыве 31 статьи научной группы Пьеро Анверса, занимающихся более 15 лет исследованием стволовых клеток сердца, в связи с тем, что в этих статьях выявлены "сфальсифицированные и/или сфабрикованные данные". Эта крайне неприятная история бросила тень на другие группы исследователей, работающих в области изучения регенеративных эффектов клеток, получаемых из миокарда, и способствовала появлению крайне скептического мнения о возможностях регенеративных технологий в кардиологии вообще и полного отрицания наличия в сердце какого-либо регенеративного потенциала. В данном обзоре представлен анализ истории работ группы Анверса и других работ, посвященных изучению механизмов регенеративных процессов в сердце, современный взгляд на механизмы регенеративного потенциала сердца и регенеративных эффектов прогениторных клеток, получаемых из миокарда, и перспективы развития клеточных технологий в кардиологии.

Ключевые слова: стволовые клетки, регенерация, сердце, инфаркт миокарда, клеточная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа поддержана грантом РНФ № 19-15-00384.

 1 ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; 2 МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Парфенова Е.В. — руководитель лаборатории ангиогенеза, директор Института Экспериментальной Кардиологии, зам. генерального директора по научной работе; профессор кафедры биохимии и молекулярной медицины, Факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0969-5780, ResearcherID: B-9307-2014.

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

IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, HGF — фактор роста гепатоцитов, MCK — мезенхимальные стромальные клетки, ПКС — прогениторные клетки сердца, PHK — рибонуклеиновая кислота.

Рукопись получена 06.05.2019 Рецензия получена 03.06.2019 Принята к публикации 22.09.2019



Для цитирования: Парфенова Е.В. Стволовые клетки сердца: факт или фантазия? *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):84–90 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-84-90

Heart stem cells: fact or fantasy?

Parfenova E. V.1,2

In the spring of 2018, Harvard Medical School and the Brigham and Women's Hospital reported the retraction of 31 articles of Dr. Piero Anversa lab, who have been studying heart stem cells for more than 15 years, due to the fact that these articles "included falsified and/or fabricated data". This extremely unpleasant incident cast suspicion on other research groups studying regenerative effects of cells harvested from the myocardium. It contributed to skeptical opinion about the possibilities of regenerative technologies in cardiology in general and the complete denial of any regenerative potential of heart. This review presents an analysis of Dr. Piero Anversa lab studies and other works devoted to the study of regenerative processes in the heart, a modern view on the mechanisms of the heart regenerative potential and the regenerative effects of progenitor cells harvested from the myocardium, and the prospects for the development of cellular technologies in cardiology.

Key words: stem cells, regeneration, heart, myocardial infarction, cell therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation N^2 19-15-00384.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Moscow State University, Moscow, Russia.

Parfenova E.V. ORCID: 0000-0002-0969-5780, ResearcherID: B-9307-2014.

 $\textbf{Received:}\ 06.05.2019\ \textbf{Revision}\ \textbf{Received:}\ 03.06.2019\ \textbf{Accepted:}\ 22.09.2019$

For citation: Parfenova E. V. Heart stem cells: fact or fantasy? *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):84–90. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-84-90

Весной 2018г Гарвардская медицинская школа (Harvard Medical School, HMS) и Бригамская и женская больница (Brigham and Women's Hospital, BWH) сообщили об отзыве из медицинских журналов 31 статьи научной группы Пьеро Анверса (Piero Anversa), в связи с тем, что в этих статьях выявлены "сфальсифицированные и/или сфабрикованные данные".

В прошлом году ВWH выплатила американскому правительству 10 млн долларов в связи с обвинениями в том, что доктор Анверса и его коллеги использовали сфальсифицированные результаты для мошеннического получения федерального финансирования. Эта крайне неприятная история бросила тень на другие группы исследователей, работающих

в области изучения регенеративных эффектов клеток, получаемых из миокарда, и способствовала появлению крайне скептического мнения о возможностях регенеративных технологий в кардиологии вообще и полного отрицания наличия в сердце какого-либо регенеративного потенциала, что, конечно, абсолютно не соответствует действительности. Для того, чтобы разобраться в сущности претензий к работам группы Анверса, необходимо проследить историю этих работ.

Интенсивные исследования механизмов развития сердца в эмбриогенезе в последние два десятилетия показали, что клетки, образующие сердце, происходят из эмбриональных кардиоваскулярных прогениторных клеток, дифференцирующихся в основные клеточные типы миокарда [1]. В начале двухтысячных группа американского профессора Пьетро Анверса описала подобные клетки в постнатальном миокарде [2]. Они получили название резидентные стволовые, позже — прогениторные клетки сердца (ПКС) и рассматривались авторами как реликты эмбрионального развития, отвечающие за ограниченный регенеративный потенциал взрослого сердца. Их характерной чертой является экспрессия на своей поверхности рецептора c-kit к фактору стволовых клеток при отсутствии маркеров гематопоэтических (СD45, CD34) и тучных клеток (триптаза), что послужило основанием для их обозначения как c-kit позитивных ПКС (c-kit+, MEF2C+, CD45-, CD34-, триптаза-). Их количество в миокарде — 1 клетка на 30 тыс. клеток сердца. Исследование c-kit+ ПКС той же группой исследователей показало, что они обладают всеми свойствами постнатальных тканевых прогениторных клеток: клоногенностью, самоподдержанием, дифференцировкой в направлении нескольких клеточных типов данной ткани, в случае сердца — в кардиомиоцитарном, эндотелиальном и гладкомышечном направлении [2, 3]. Группой Анверса было показано, что ПКС локализуются и функционируют в определенном микроокружении, регулирующем их функции — "клеточных нишах", располагающихся в областях наименьшей гемодинамической нагрузки — в области предсердий и верхушки сердца. При повреждении миокарда они мобилизуются из ниш и мигрируют в участок повреждения, где участвуют в репаративном процессе. Поэтому их количество многократно возрастает в периинфарктной зоне и в зоне инфаркта [2, 3]. Сегодня различными группами исследователей описано несколько популяций прогениторных клеток в сердце, которые отличаются основными маркерами и способами их выделения, и, в основном, представляют собой крайне гетерогенные популяции, в составе которых присутствуют с-kit+ клетки [4]. Первые работы по трансплантации с-kit+ ПКС или их мобилизации из ниш с помощью факторов роста, выполненные этой же группой уче-

ных, вызвали большой энтузиазм в научном сообществе, так как продемонстрировали высокую эффективность этих клеток в восстановлении функции сердца после инфаркта [4, 5]. Более того, было показано, что этот эффект в значительной степени обусловлен дифференцировкой c-kit+ ПКС в кардиомиоциты, а также в клетки сосудов [5]. Наиболее впечатляющие результаты были получены в работах по мобилизации эндогенных ПКС факторами роста, регулирующими их функции: фактором роста гепатоцитов (HGF) и инсулиноподобным фактором роста (IGF-1). Оказалось, что введение рекомбинатных белков этих факторов в миокард после моделирования инфаркта стимулирует их активацию из ниши, миграцию в область инфаркта, где они дифференцируются в кардиомиоциты и клетки сосудов, регенерируют миокард и восстанавливают функцию сердца, что приводило к выживаемости животных даже при обширных инфарктах, занимающих >80% левого желудочка [6, 7]. Причем это было подтверждено на грызунах, собаках и минисвиньях, как при внутримиокардиальном введении факторов роста, так и при их внутрикоронарном введении [6-8]. Разумеется, столь впечатляющие результаты, причем опубликованные в самых высокорейтинговых научных журналах, вызвали большой энтузиазм среди ученых, занимающихся проблемой восстановления миокарда после повреждения. Однако, последовавшие вскоре довольно многочисленные работы других лабораторий, включая наши собственные исследования, посвященные изучению эффектов ПКС и механизмов этих эффектов на моделях инфаркта и ишемии миокарда у различных животных, не смогли подтвердить сколько-нибудь значимой дифференцировки введенных клеток в кардиомиоциты [9, 10]. В то же время, большинство этих работ подтвердило эффективность трансплантации ПКС в плане восстановления функции сердца животных после инфаркта. Метаанализ результатов 80 доклинических исследований экспериментальной оценки эффективности аутологичных и аллогенных ПКС при остром инфаркте продемонстрировал в среднем увеличение фракции выброса почти на 11% по сравнению с плацебо, причем эффект был более значительным у мелких животных (грызунов), чем у крупных (мини-свиней) [11]. Таким образом, в экспериментальных работах по оценке эффективности ПКС на моделях инфаркта между различными научными группами существует определенный консенсус в отношении эффектов трансплантации этих клеток. Что же касается механизмов их действия, то выявились значительные противоречия между результатами работ группы Анверса, постулирующими наличие значимого кардиомиогенного потенциала у ПКС, и результатами других работ, не обнаруживших этого потенциала. Это позволило авторам последних отнести наблюдаемые эффекты за счет паракринной активности введенных клеток и поставило под сомнение утверждение о том, что с-kit+ ПКС являются истинными резидентными прогениторным клетками, участвующими в процессах обновления пула кардиомиоцитов в течение жизни организма и их частичного восстановления после повреждений [9]. Параллельно проводившиеся исследования процессов обновления клеток сердца в течение жизни человека и животных выявили еще большие противоречия между работами группы Анверса и других научных групп. Так, при исследовании группой Анверса оборота (скорости обновления) кардиомиоцитов на основании оценки процента кардиомиоцитов, меченных йоддезоксиуридином, в постмортальных образцах сердец больных раком, получавших терапию аналогом тимидина, было показано, что в год в среднем обновляется 22% кардиомиоцитов [12]. Это свидетельствовало о беспрецедентно высоком уровне как гибели, так и появления новых кардиомиоцитов, что, возможно, было обусловлено влиянием заболевания и терапии, но никак не соотносилось с крайне ограниченной способностью сердца к регенерации. Используя другой метод оценки оборота кардиомиоцитов по углероду 14 эта же группа показала уже более низкую скорость оборота равную 8% в год [13]. Однако последующие работы других групп, в которых использовали оценку включения углерода 14 в ДНК людей, живших в период интенсивных ядерных испытаний, показали, что только ~1% клеток взрослого сердца обновляется в течение года в 20 лет и 0,3% — в 75 лет. Таким образом, к 50 годам только 45% кардиомиоцитов являются новообразованными [14]. Такая же скорость обновления кардиомиоцитов показана и у мышей [15], что свидетельствует о низком уровне процессов обновления этих клеток сердца и их замещения при повреждении, не совпадающем с результатами, полученными Анверса. Каков же механизм образования новых кардиомиоцитов взамен погибших? Его понимание является принципиальным для разработки стратегий восстановления погибших кардиомиоцитов при заболеваниях сердца. Согласно утверждению Анверса и его коллег, в значительной степени источником новых кардиомиоцитов является пул резидентных ПКС, дифференцирующихся в кардиомиоциты [16]. Для проверки этого утверждения и определения происхождения новых кардиомиоцитов, образующихся в организме мыши по мере старения или после инфаркта, были проведены работы с использованием трансгенных мышей с генетическими метками, генетического картирования с мечением стабильными изотопами и мультиизотопной имиджинговой массспектрометрии [17, 18]. Целью всех этих экспериментов был ответ на вопрос: "Происходят ли делящиеся кардиомиоциты в сердце мыши из c-kit+ ПКС?" Полученные результаты дали отрицательный ответ,

показав, что новые кардиомиоциты, образующиеся в течение жизни в неповрежденном сердце мыши или в процессе репарации после инфаркта, являются результатом деления небольшого пула существующих кардиомиоцитов, а не дифференцировки из c-kit+ ПКС [17-19]. Крайне незначительный процент новых кардиомиоцитов (<0,01% в год) все же происходил из ПКС. В то же время было показано, что часть новых клеток эндотелия сосудов происходила именно из резидентных c-kit+ ПКС [17]. Совсем недавно изучение механизма, способствующего образованию новых кардиомиоцитов, показало, что небольшая часть клеток взрослого сердца способна входить в клеточный цикл и формировать новые кардиомиоциты через 3-ступенчатый процесс, включающий дедифференцировку, пролиферацию и редифференцировку [20]. Причем редифференцировка индуцируется межклеточным кальциевым сигналом через щелевые контакты с соседними зрелыми функционирующими кардиомиоцитами. А что же запускает дедифференцировку и пролиферацию кардиомиоцитов? И вот здесь стоит обратиться к возможной роли c-kit+ клеток и других прогениторных клеток миокарда, не являющихся кардиомиоцитарными предшественниками, но обладающих регенеративными свойствами, как следует из результатов их трансплантации. Изучение секретома ПКС показало, что он богат не только растворимыми биологически активными факторами, но и внеклеточными везикулами, а именно нановезикулами — экзосомами, и в целом обладает выраженной проангиогенной активностью, стимулирует пролиферацию культивируемых неонатальных кардиомиоцитов, модулирует внутриклеточные сигнальные пути, вовлеченные в регуляцию метаболизма белков, клеточного роста, образования внеклеточного матрикса и ответа клетки на стресс [21, 22]. Более того, сами экзосомы, выделенные из секретома ПКС, обладали выраженными регенеративными свойствами при введении в миокард мыши после инфаркта — восстанавливали функцию сердца, уменьшали размер инфаркта [23]. Их действие было связано с уникальным составом регуляторных микроРНК, содержащихся в экзосомах ПКС, в частности, с высоким содержанием микроРНК-146, участвующей в регуляции ангиогенеза, пролиферации кардиомиоцитов и воспаления [23, 24]. Уникальность состава регуляторных микоРНК в экзосомах ПКС подтверждается сравнительными исследованиями с эффектами и составом экзосом, полученных из сердечных фибробластов, которые не обладали регенеративными эффектами при введении в миокард и не содержали микроРНК-146 и ряд других микроРНК, обнаруженных в экзосомах ПКС [23]. Эти свойства делают секретом ПКС и сами экзосомы перспективным инструментом бесклеточной регенеративной терапии [24]. На основании этих свойств экзосом ПКС и других прогениторных клеток известный американской ученый, многие годы работающий в области генной и клеточной терапии сердечнососудистых заболеваний, Дуглас Лосордо предложил свою гипотезу механизмов участия прогениторных клеток в регуляции регенеративных процессов в сердце [25]. Согласно этой гипотезе резидентные ПКС и другие прогениторные клетки в ответ на сигналы из поврежденных клеток сердца (растворимые факторы, экзосомы, апоптозные тела и пр.) могут усиливать высвобождение внеклеточных везикул, переносящих в кардиомиоциты регуляторные микроРНК, запускающие в них регенеративную программу дедифференцировку с последующей пролиферацией. Новые незрелые кардиомиоциты образуют контакты с окружающими функционально зрелыми клетками, что индуцирует в них процесс редифференцировки. В этой схеме ПКС и другим прогениторным клеткам, принадлежит роль регуляторов и триггеров регенеративного процесса, который в конечном итоге реализуется через пролиферацию крайне ограниченного пула существующих кардиомиоцитов, а также клеток сосудов. Помимо этого, роль c-kit+ ПКС как предшественников сердечных эндотелиальных клеток [17] указывает на их значение для репаративного ангиогенеза — неотъемлемой части процессов репарации/регенерации сердца.

Другое объяснение существующему противоречию между показанной эффективностью ПКС при трансплантации и отсутствием у них кардиомиогенного потенциала дал известный американский профессор из Института молекулярной кардиологии Университета Луисвилля Роберто Болли [26]. Анализируя роль c-kit+ ПКС в развитии эмбрионального сердца, он обратил внимание на то, что в нем существуют несколько популяций c-kit+ клеток: в первичном сердечном поле эти клетки дают начало кардиомиоцитам развивающегося левого желудочка, а в проэпикарде они подвергаются эпителиальномезенхимальному переходу и дифференцируются в ГМК сосудов, клетки эндотелия и фибробласты. Согласно выдвинутой им гипотезе в постнатальном сердце c-kit+ клетки — это мезенхимальные стволовые клетки (МСК), локализующиеся в эпикарде и субэпикарде. В пользу этого мнения говорит то, что c-kit+ клетки действительно обнаруживаются в эпикарде и несут на своей поверхности маркеры мезенхимальных клеток (CD105, CD90), а в индуцирующих средах они способны к характерным мезенхимальным дифференцировкам [27]. К тому же хорошо известно, что МСК других тканей также могут экспрессировать рецептор c-kit+ [28]. Результаты работ последних лет позволяют рассматривать эпикард как важнейший элемент эндогенного регенеративного резерва сердца и регулятор его формирования в эмбриональном периоде [29]. Клетки эмбриональ-

ного проэпикарда подвергаются эпителиальномезенхимальному переходу и образуют эмбриональные мезенхимальные прогениторные клетки, часть из которых несет рецептор c-kit. Они участвуют в формировании кровеносных сосудов и стромы сердца, отвечая за компактизацию формирующегося миокарда. Во взрослом неповрежденном сердце эпикард представлен тонкой оболочкой, состоящей из мезотелия и плотно покрывающей миокард. При ишемическом повреждении сердца под влиянием факторов роста и цитокинов происходит активация эмбриональной программы в клетках эпикарда, они также подвергаются эпителиально-мезенхимальному переходу, пролиферируют и дифференцируются в гладкомышечные клетки сосудов, перициты, миофибробласты, а также, возможно, в клетки эндотелия [29]. Помимо этого, важнейшим механизмом влияния эпикарда на репарацию сердца является секреция его активированными клетками биологически активных факторов, стимулирующих деление и подавляющих апоптоз кардиомиоцитов [30]. Такими факторами являются факторы роста фибробластов и фоллистатин подобный белок-1 (Fstl-1). По мнению Р. Болли c-kit+ клетки взрослого сердца являются именно клетками эпикарда, не обладают кардиомиогенными свойствами, но как резидентные МСК обладают регенеративными эффектами, обусловленными секреторной активностью и способностью к дифференцировкам в клетки сосудов.

Сегодня инициировано четыре небольших двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследования I-II фазы по оценке безопасности и эффективности внутрикоронарной трансплантации у больных с ишемической кардиомиопатией [31, 32] и инфарктом миокарда [33, 34] двух типов прогениторных клеток сердца: аутологичных c-kit+ ПКС, получаемых из ткани ушка правого предсердия [31], аутологичных клеток кардиосфер, получаемых из эндомиокардиальной биопсии [32] и аллогенных с-kit+ ПКС и клеток кардиосфер [33, 34]. Результаты двух первых исследований продемонстрировали уменьшение области рубца, увеличение жизнеспособного миокарда, увеличение региональной сократимости. Однако увеличение общей фракции выброса показано только в исследовании с c-kit+ ПКС, на котором хотелось бы остановиться подробнее. У больных с постинфарктной сердечной недостаточностью ткань ушка правого предсердия получали во время АКШ, выделяли и культивировали c-kit+ клетки, и через 4 мес. больным с фракцией выброса менее 40% вводили в шунтированную артерию. Через год фракция выброса у этих больных возросла более, чем на 12%, уменьшилась симптоматика сердечной недостаточности. Однако, механизм их терапевтического эффекта оставался неясным, так как увеличение фракции выброса на 12% — это один из лучших результатов при внутрикоронарном введении клеток больным с ишемической кардиомиопатией, но этот эффект наблюдался при трансплантации всего 1 млн клеток. Такое диспропорциональное улучшение функции сердца по отношению к количеству введенных клеток наводило на мысль о том, что введенные клетки оказывают эффект не через дифференцировку в кардиомиоциты, а через продукцию какогото очень сильного индуктора регенеративной программы в оставшихся живых клетках миокарда. Первая статья по результатам этого исследования была отозвана в 2018г [31], но не Медицинской школой Гарварда, как все другие статьи группы Анверса, а их коллегами из Университета Луисвилля — группой профессора Роберто Болли. Причиной отзыва статьи указано то, что клинические члены команды не могут быть уверены в надежности той информации, которую они получили от группы Анверса по поводу клеток, поскольку клетки получали и характеризовали в лаборатории Анверса, а затем переправляли в клинику, где и осуществляли трансплантацию. Однако осталось абсолютно без анализа, что же это были за клетки, которые оказывали столь хороший клинический эффект. Более того, представляется странным то, что последующая статья по результатам этой работы, в которой с помощью магнитно-резонансной томографии с гадолинием исследовалась динамика функции миокарда и процент жизнеспособного миокарда, не была ими отозвана [35], хотя именно эта статья представила наиболее оптимистичные результаты внутрикоронарной клеточной терапии c-kit+ ПКС: увеличение фракции выброса левого желудочка через 4 мес. с 27,5% до 35,1%, а через год — до 41,2%; уменьшение размера инфаркта на 22,7% через 4 мес. и на 30,2% через 12 мес., а также значительное увеличение жизнеспособного миокарда. Если считать, что в клинической части работы все было безупречно, то необходим тщательный анализ и исследование причин столь ошеломительных результатов, чего пока не было сделано.

Обобщая изложенное выше необходимо отметить, что использование наиболее современных и адекватных методов прослеживания происхождения и судьбы клеток у мыши *in vivo* показало, что новые кардиомиоциты, образующиеся в процессе обновления клеток сердца в течение жизни или частичной регенерации после повреждения, происходят не из c-kit+ прогениторных клеток, получаемых из миокарда, а из пула существующих кардиомиоцитов путем их дедифференцировки, пролиферации и последующей редифференцировки. Интенсивность процесса обновления кардиомиоцитов низкая и не превышает 1% в год. Только крайне небольшая часть новых кардиомиоцитов (<0.01% в год), происходит из c-kit+ клеток сердца, что не позволяет считать их кардиомиогенными резидентными прогениторными клетками сердца,

вносящими существенный вклад в обновление и регенерацию кардиомиоцитов [36]. В то же время, из с-kit+ ПКС частично происходят новые клетки сосудов, что позволяет рассматривать их в качестве резидентных васкулогенных предшественников. Поскольку все исследования по определению происхождения новых кардиомиоцитов были основаны на маркировании локуса с-kit, они не могут распространяться на другие популяции клеток, выделяемых из миокарда и рассматриваемых в качестве резидентных прогениторных клеток сердца (Sca-1 клетки, клетки кардиосфер, islet-клетки). Для этого необходимы дополнительные исследования.

Помимо этого, необходимо четко разделять не получившие подтверждения взгляды на c-kit+ ПКС, как кардиомиогенные резидентные прогениторные клетки, и их регенеративные эффекты, показанные в экспериментальных работах различными научными группами. Эти эффекты, скорее всего, обусловлены паракринной активностью ПКС и их способностью высвобождать нановезикулы — экзосомы, содержащие уникальный набор регуляторных микроРНК, которые при попадании в другие клетки сердца индуцируют в них регенеративную программу. Сами экзосомы из различных типов ПКС представляют собой перспективный инструмент бесклеточной регенеративной терапии, которая привлекает все больше внимания врачей и ученых. Однако постулирование важности паракринной активности ПКС для их регенеративных эффектов поднимает естественный вопрос, насколько рационально использовать для клеточной терапии клетки, получаемые из миокарда, если они не обладают кардиомиогенным потенциалом, а реализуют свое действие за счет паракринных механизмов? Ведь существуют гораздо более легко доступные клетки, паракринные эффекты которых также стимулируют регенерацию. Таким клетками являются МСК, получаемые из различных тканей (костного мозга, жировой ткани, плаценты, пуповины и пр.). Ответ на этот вопрос может быть получен только в тщательных сравнительных исследованиях, которых на сегодняшний день пока немного. Однако существующие работы убедительно показали более высокую эффективность c-kit+ ПКС [37] и клеток кардиосфер [38], в сравнении с МСК, полученными из косного мозга и жировой ткани. Разумеется, для обоснования использования различных типов ПКС для клеточной терапии нужно больше сравнительных исследований, которые бы представили убедительные доказательства уникальных свойств этих клеток в сравнении с более доступными клетками других тканей. Необходимо также отметить, что совместная трансплантация МСК костного мозга и c-kit+ ПКС на моделях инфаркта у крысы [39] и свиньи [40] позволила значительно повысить выживаемость клеток после внутримиокардиальной трансплантации и повысить эффективность клеточной терапии за счет аддитивности паракринных эффектов двух типов прогениторных клеток. Повышение выживаемости клеток после введения в поврежденные ткани сердца является важнейшей целью следующего поколения клеточной терапии, т.к. недостаточно высокая эффективность первого поколения клеточной терапии, основанной на введении суспензии клеток в коронарные сосуды или в миокард, была обусловлена не столько отсутствием кардиомиогенного потенциала, сколько гибелью большей части клеток и их низкой приживаемостью после трансплантации [41]. Уже сам перевод клеток в суспензию путем обработки ферментами и последующее введение через иглу приводит к гибели части клеток. Последующее попадание клеток, лишенных межклеточных контактов, в неблагоприятное окружение поврежденной ткани способствует гибели большей части введенных клеток. Поэтому современные экспериментальные протоколы трансплантации клеток, включая ПКС, основаны на введении клеток в составе различных матриксов и гелей [42, 43] или в виде тканеинженерных конструкций — клеточных пластов, образованных клетками и наработанным ими внеклеточным матриксом или экзогенным матриксом [10, 43]. Это позволяет многократно увеличить выживаемость клеток и повысить эффективность клеточной терапии. Значительно повысить выживаемость клеток и их паракринные эффекты способны и различные способы предтрансплантационной подготовки клеток, включая их генетическую модификацию [44, 45]. Все эти методы активно разрабатываются в экспериментальных исследованиях сегодня, и дальнейшая трансляция наиболее эффективных технологий в клинические исследования, несомненно, позволит преодолеть скептицизм относительно клеточной терапии заболеваний сердца, возникший сегодня в связи с выявившейся фальсификацией работ по стволовым клеткам сердца группы Анверса и результатами первого поколения клеточной терапии заболеваний сердца, не показавшими ожидаемой эффективности. Перспективы воздействия на регенеративные процессы в сердце связывают и с использованием различных подходов, направленных на стимуляцию пролиферации кардиомиоцитов, включающие использование специфических микроРНК [46, 47], а также с использованием кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных клеток [48] и с развитием технологий прямого репрограммирования фибробластов в кардиомиоциты [49, 50]. Однако анализ этих направлений не входил в задачи данного обзора.

Финансирование: работа поддержана грантом РНФ № 19-15-00384.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sylva M, van den Hoff MJ, Moorman AF. Development of the human heart. Am J Med Genet A. 2014 Jun;164A(6):1347-71. doi:10.1002/ajmg.a.35896.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell. 2003 Sep 19;114(6):763-76. doi:10.1016/s0092-8674(03)00687-1.
- Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jun 14;102(24):8692-7. doi:10.1073/pnas.0500169102.
- Barile L, Messina E, Giacomello A, et al. Endogenous cardiac stem cells. Prog Cardiovasc Dis. 2007 Jul-Aug;50(1):31-48. doi:10.1016/j.pcad.2007.03.005.
- Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 28;104(35):14068-73. doi:10.1073/pnas.0706760104.
- Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival.Circ Res. 2005 Sep 30;97(7):663-73. doi: 10.1161/01. RES.0000183733.53101.11.
- Linke A, Müller P, Nurzynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jun 21;102(25):8966-71. DOI: 10.1073/ pnas.0502678102.
- Ellison GM, Torella D, Dellegrottaglie, S et al. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart. J Am Coll Cardiol. 2011 Aug 23;58(9):977-86. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.013.
- Cai CL, Molkentin JD. The elusive progenitor cell in cardiac regeneration: slip slidin' away. Circ Res. 2017;120:400-6. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309710.
- Dergilev K, Tsokolaeva Z, Makarevich P, et al. C-Kit Cardiac Progenitor Cell Based Cell Sheet Improves Vascularization and Attenuates Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in Rats. Biomed Res Int. 2018 Jun 25;2018:3536854. doi:10.1155/2018/3536854.
- Zwetsloot PP, Végh AM, Jansen of Lorkeers SJ, et al. Cardiac Stem Cell Treatment in Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies.Circ Res. 2016 Apr 15;118(8):1223-32. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307676.

- Kajstura J, Urbanek K, Perl S, et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart. Circ Res. 2010 Jul 23;107(2):305-15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223024. Epub 2010 Jun 3. Retraction in: Circ Res. 2019 Feb 15;124(4):e22.
- Kajstura J, Rota M, Cappetta D, et al. Cardiomyogenesis in the aging and failing human heart. Circulation. 2012Oct9;126(15):1869-81. Retracted. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.118380.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science. 2009 Apr 3;324(5923):98-102. doi:10.1126/science.1164680.
- Aquila I, Marino F, Cianflone E, et al. The use and abuse of Cre/Lox recombination to identify adult cardiomyocyte renewal rate and origin. Pharmacol Res. 2018 Jan;127:116-28. doi:10.1016/j.phrs.2017.06.012.
- Leri A, Rota M, Pasqualini FS, et al. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. Circ Res. 2015 Jan 2;116(1):150-66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.
- Senyo SE, Steinhauser ML, Pizzimenti CL, et al. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. Nature. 2013;493:433-6. doi:10.1038/nature11682.
- van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M et al. c-kit+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. Nature. 2014;509:337-41. doi:10.1038/nature13309.
- Sultana N, Zhang L, Yan J, et al. Resident c-kit(+) cells in the heart are not cardiac stem cells. Nat Commun. 2015;6:8701. doi:10.1038/ncomms9701.
- Wang WE, Li L, Xia X, et al. Dedifferentiation, Proliferation, and Redifferentiation of Adult Mammalian Cardiomyocytes After Ischemic Injury. Circulation. 2017 Aug 29;136(9):834-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024307.
- Barile L, Milano G, Vassalli G. Beneficial effects of exosomes secreted by cardiac-derived progenitor cells and other cell types in myocardial ischemia. Stem Cell Investig. 2017;4:93. doi:10.21037/sci.2017i1.06.
- Xiao J, Pan Y, Li XH, et al. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. Cell Death Dis. 2016 Jun 23:7(6):e2277. doi:10.1038/cddis.2016.181.
- Ibrahim AG, Cheng K, Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. Stem Cell Reports. 2014 May 8;2(5):606-19. doi:10.1016/j. stemcr.2014.04.006.
- Mol EA, Goumans MJ, Sluijter JPG. Cardiac Progenitor-Cell Derived Exosomes as Cell-Free Therapeutic for Cardiac Repair. Adv Exp Med Biol. 2017;998:207-19. doi:10.1007/978-981-10-4397-0_14.

- Sahoo S, Losordo DW. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. Circ Res. 2014. Jan 17:114(2):333-44. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.300639
- Keith MC, Bolli R. "String theory" of c-kit(pos) cardiac cells: a new paradigm regarding the nature of these cells that may reconcile apparently discrepant results. Circ Res. 2015 Mar 27;116(7):1216-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305557.
- Gambini E, Pompilio G, Biondi A, et al. C-kit+ cardiac progenitors exhibit mesenchymal markers and preferential cardiovascular commitment. Cardiovascular research. 2011;89:362-73. doi:10.1093/cvr/cvq292.
- Blazquez-Martinez A, Chiesa M, Arnalich F, et al. C-kit identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells in adipose tissue with higher telomerase expression and differentiation potential. Differentiation; research in biological diversity. 2014;87:147-60. doi:10.1016/i.diff.2014.02.007.
- Smits AM, Dronkers E, Goumans MJ. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. Pharmacol Res. 2018 Jan;127:129-40. doi:10.1016/j.phrs.2017.07.020.
- Zhou B, Honor LB, He H, et al. Adult mouse epicardium modulates myocardial injury by secreting paracrine factors. J Clin Invest. 2011;121:1894-904. doi:10.1172/JCI45529.
- Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. Lancet. 2011;378:1847-57. Retracted. doi:10.1016/S0140-6736(11)61590-0.
- Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. Lancet. 2012;379:895-904.
- Chakravarty T, Makkar RR, Ascheim DD, et al. ALLogeneic Heart STem Cells to Achieve Myocardial Regeneration (ALLSTAR) Trial: Rationale and Design. Cell Transplant. 2017 Feb 16;26(2):205-14. doi:10.3727/096368916X692933.
- 34. Sanz-Ruiz R, Casado Plasencia A, Borlado LR, et al. Rationale and Design of a Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Intracoronary Infusion of Allogeneic Human Cardiac Stem Cells in Patients With Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction: The Randomized Multicenter Double-Blind Controlled CAREMI Trial (Cardiac Stem Cells in Patients With Acute Myocardial Infarction). Circ Res. 2017 Jun 23;121(1):71-80. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310651.
- Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, et al. Administration of cardiac stem cells in patients
 with ischemic cardiomyopathy:the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of
 myocardial function and viabilityby magnetic resonance. Circulation. 2012 Sep 11;126(11
 Suppl 1):S54-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092627.
- Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, et al. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. Circulation. 2017 Aug 15;136(7):680-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343.
- Oskouei BN, Lamirault G, Joseph C, et al. Increased potency of cardiac stem cells compared with bone marrow mesenchymal stem cells in cardiac repair. Stem Cells Transl Med. 2012 Feb:1(2):116-24. doi:10.5966/sctm.2011-0015.

- Li TS, Cheng K, Malliaras K, et al. Direct comparison of different stem cell types and subpopulations reveals superiorparacrine potency and myocardial repair efficacy with cardiosphere-derived cells. J Am Coll Cardiol. 2012 Mar 6;59(10):942-53. doi:10.1016/j. iacc.201111.029.
- Bao L, Meng Q, Li Y, et al. C-Kit Positive Cardiac Stem Cells and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Synergistically Enhance Angiogenesis and Improve Cardiac Function After Myocardial Infarction in a Paracrine Manne. J Card Fail. 2017 May;23(5):403-15. doi:10.1016/j.cardfail.2017.03.002.
- Williams AR, Hatzistergos KE, Addicott B, et al. Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction. Circulation. 2013 Jan 15;127(2):213-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131110.
- Aguado BA, Mulyasasmita W, Su J, et al. Improving viability of stem cells during syringe needle flow through the design of hydrogel cell carriers. Tissue Eng A. 2012;18:806-15. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0391.
- Fan Z, Xu Z, Niu H, et al. An Injectable Oxygen Release System to Augment Cell Survival and Promote CardiacRepair Following Myocardial Infarction. Sci Rep. 2018 Jan 22;8(1):1371. doi:10.1038/s41598-018-19906-w.
- Madonna R, Van Laake LW, Botker HE, et al. ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart: position paper for Cardiovascular Research: tissue engineering strategies combined with cell therapies for cardiac repair in ischaemic heart disease and heart failure. Cardiovasc Res. 2019 Mar 1;115(3):488-500. doi:10.1093/cvr/cvz010.
- Mohsin S, Khan M, Nguyen J, et al. Rejuvenation of human cardiac progenitor cells with Pim-1kinase. CircRes. 2013Oct25;113(10):1169-79. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302302.
- Zhang LX, DeNicola M, Qin X, et al. Specific inhibition of HDAC4 in cardiac progenitor cells enhances myocardial repairs. Am J Physiol Cell Physiol. 2014 Aug 15;307(4):C358-72. doi:10.1152/ajpcell.00187.2013.
- Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration. Nature. 2012 Dec 20;492(7429):376-81. doi:10.1038/nature11739.
- Lesizza P, Prosdocimo G, Martinelli V, et al. Single-Dose Intracardiac Injection of Pro-Regenerative MicroRNAs Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction. Circ Res. 2017 14;120(8):1298-304. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309589.
- Rojas SV, Kensah G, Rotaermel A, et al. Transplantation of purified iPSC-derived cardiomyocytes in myocardial infarction. PLoS One. 2017 May 11;12(5):e0173222. doi:10.1371/journal.pone.0173222.
- Kurotsu S, Suzuki T, Ieda M. Direct Reprogramming, Epigenetics, and Cardiac Regeneration. J Card Fail. 2017;23(7):552-7. doi:10.1016/j.cardfail.2017.05.009.
- Werner JH, Rosenberg JH, Um JY, et al. Molecular discoveries and treatment strategies by direct reprogramming in cardiac regeneration. Transl Res. 2019 Jan;203:73-87. doi:10.1016/j.trsl.2018.07.012.



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам®.

ООГАВ: Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 ит 5,0 мг ампоритисам 10 мг/1,25 мг/5 мг переидоприя. Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг 5,0 мг ампоритисам 12 мг/5 мг медатамида 5,0 мг переидоприя. Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг 5,0 мг ампоритисам 5 мг/1,25 мг/6 мг 1,0 мг 1,0



https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-92-97 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

О месте блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прасугрела при раннем инвазивном подходе к лечению больных с острым коронарным синдромом (по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ISAR-REACT 5). Заключение Совета экспертов

Создано по инициативе Российского общества специалистов по неотложной кардиологии

Президиум Совета экспертов: Терещенко С. Н., Глезер М. Г.

Комитет Совета экспертов: Абугов С.А., Аверков О.В., Антипов С.И., Галявич А.С., Гиляров М.Ю., Дупляков Д.В., Ефремушкина А.А., Затейщиков Д.А., Иваненко В.В., Космачева Е.Д., Крестьянинов О.В., Лопатин Ю.М., Панченко Е.П., Рябов В.В., Самохвалов Е.В., Староверов И.И., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Якушин С.С.

В заключении Совета экспертов приводится согласование о месте блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прасугрела при раннем инвазивном подходе к лечению больных с острым коронарным синдромом (ОКС), по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ISAR-REACT 5. В целом, до появления новых фактов есть основания рассматривать прасугрел как предпочтительный блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при планируемом первичном чрескожном коронарном вмешательстве у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, а также при раннем инвазивном лечении ОКС без подъема сегмента ST. При этом у больных с ОКС без подъема сегмента ST предпочтительным является начало применения прасугрела после диагностической коронароангиографии и принятия решения о коронарном стентировании.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, прасугрел, блокатор рецепторов тромбоцитов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФБГУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель правления РОО Общество специалистов по неотложной кардиологии, Москва, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Абугов С.А. — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгенохирургии и аритмологии РНЦХ им. академика Б.В. Петровского; зав. кафедрой рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения ГБОУ ДПО Российская Медицинская академия последипломного образования, Москва, ORCID: 0000-0001-7636-4044, Аверков О.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, руководитель регионального сосудистого центра ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, Москва, ORCID: 0000-0002-3010-755X, Антипов С. И. к.м.н., зав. кардиологическим отделением Томской областной клинической больницы, Томск, ORCID: 0000-0002-1216-4964, Галявич А.С. — д.м.н., профессор. Заслуженный врач РТ, руководитель направления кардиологии Межрегионального клинико-диагностического центра, главный кардиолог РТ, зав. кафедрой факультетской терапии КГМУ, Член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гиляров М.Ю. д.м.н., профессор, зам. главного врача по терапии ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-2870-3301, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Главный кардиолог Самарской области, Самара, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Ефремушкина А.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии ФУВ Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул. ORCID: 0000-0003-4688-0739. Затейшиков Д.А. — д.м.н.. профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, зав. первичным сосудистым отделением Городской клинической больницы № 51, Москва, ORCID: 0000-0001-7065-2045, Иваненко В.В. — к.м.н., главный врач Волгоградского областного клинического кардиологического центра, Волгоград, ORCID: 0000-0003-0823-5501, Космачева Е.Д. — д.м.н., зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, главный кардиолог Краснодарского края, Краснодар, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Крестьянинов О. В. — к.м.н., зав. КХО ИК № 2 центра интервенционной кардиологии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Новосибирск, ORCID: 0000-0001-5214-8996, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, зав. кардиологическим отделением № 1 Волгоградского областного клинического кардиологического центра, Волгоград. ORCID: 0000-0003-1943-1137. Панченко Е. П. — д.м.н., профессор. руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-9158-2522, Рябов В.В. — д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Самохвалов Е.В. — главный внештатный специалист МЗ Красноярского края по лечению острого коронарного синдрома. зав. кардиологическим отделением ККБ № 1 Красноярска, Красноярск, ORCID: нет, Староверов И. И. — д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной кардиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-0049-6101, Устюгов С.А. к.м.н., зав. кардиологическим отделением ККБ № 1 Красноярска, доцент, главный внештатный кардиолог Минздрава Красноярского края, Красноярск, ORCID: нет, Хрипун А. В. — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Директор сосудистого центра Ростовской областной клинической больницы, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0001-6765-2837, Шалаев С.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи Тюменского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист кардиолог Уральского федерального округа, Тюмень, ORCID: 0000-0003-2724-4016, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Явелов И.С.* — д.м.н, профессор, в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Яковлев А. Н. — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, зав. НИЛ острого коронарного синдрома, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yavelov@yahoo.com

ДАТТ — двойная антиагрегантная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КАГ — коронароангиография, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Рукопись получена 25.10.2019 Рецензия получена 07.11.2019 Принята к публикации 07.11.2019



Для цитирования: Терещенко С.Н., Глезер М.Г., Абугов С.А., Аверков О.В., Антипов С.И., Галявич А.С., Гиляров М.Ю., Дупляков Д.В., Ефремушкина А.А.,

Затейщиков Д.А., Иваненко В.В., Космачева Е.Д., Крестьянинов О.В., Лопатин Ю.М., Панченко Е.П., Рябов В.В., Самохвалов Е.В., Староверов И.И., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Якушин С.С. О месте блокатора Р2У₁₂ рецептора тромбоцитов прасугрела при раннем инвазивном подходе к лечению больных с острым коронарным синдромом (по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ISAR-REACT 5). Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):92–97

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-92-97

Place of Prasugrel, P2Y₁₂ receptor antagonist, in an early invasive treatment of patients with acute coronary syndrome (according to the results of multicenter randomized controlled trial ISAR-REACT 5)
Resolution of Expert Council was conducted on the initiative of the Russian Society of Emergency Cardiology

The Presidium of the Expert Council: Tereshchenko S. N., Glezer M. G.

Expert Council Committee: Abugov S. A., Averkov O. V., Antipov S. I., Galyavich A. S., Gilyarov M. Yu., Duplyakov D. V., Efremushkina A. A., Zateyshchikov D. A., Ivanenko V. V., Kosmacheva E. D., Krestyaninov O. V., Lopatin Yu. M., Panchenko E. P., Ryabov V. V., Samokhvalov E. V., Staroverov I. I., Ustyugov S. A., Khripun A. V., Shalaev S. V., Shakhnovich R. M., Yavelov I. S., Yakovlev A. N., Yakushin S. S.

The conclusion of the Expert Council reports an agreement on the place of the P2Y₁₂ receptor blocker prasugrel in the early invasive treatment of patients with acute coronary syndrome ACS, according to the results of the multicenter randomized controlled study ISAR-REACT 5. Prasugrel should be considered the preferred P2Y₁₂ receptor blocker in the planned primary percutaneous coronary intervention and early invasive management of patients with ST segment elevation ACS. Herewith, prasugrel intake in patients with non-ST segment elevation ACS is preferable after coronary angiography and decision for coronary stenting.

Key words: acute coronary syndrome, prasugrel, P2Y₁₂ receptor blocker.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Tereshchenko S. N. (Moscow) ORCID: 0000-0001-9234-6129, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Abugov S. A. (Moscow) ORCID: 0000-0001-7636-4044, Averkov O. V. (Moscow) ORCID: 0000-0002-3010-755X, Antipov S. I. (Tomsk) ORCID: 0000-0002-1216-4964, Galyavich A. S. (Kazan') ORCID: 0000-0002-4510-6197, Gilyarov M. Yu. (Moscow) ORCID: 0000-0002-2870-3301, Duplyakov D. V. (Samara) ORCID: 0000-0002-6453-2976, Efremushkina A. A. (Barnaul) ORCID: 0000-0003-4688-0739, Zateyshchikov D. A. (Moscow) ORCID: 0000-0001-7065-2045, Ivanenko V. V. (Volgograd) ORCID: 0000-0003-0823-5501, Kosmacheva E. D. (Krasnodar) ORCID: 0000-0001-8600-0199, Krestyaninov O. V. (Novosibirsk)

ORCID: 0000-0001-5214-8996, Lopatin Yu. M. (Volgograd) ORCID: 0000-0003-1943-1137, Panchenko E.P. (Moscow) ORCID: 0000-0002-9158-2522, Ryabov V.V. (Tomsk) ORCID: 0000-0002-4358-7329, Samokhvalov E.V. (Krasnoyarsk) ORCID: no, Staroverov I.I. (Moscow) ORCID: 0000-0002-0049-6101, Ustyugov S.A. (Krasnoyarsk) ORCID: no, Khripun A.V. (Rostov-on-Don) ORCID: 0000-0001-6765-2837, Shalaev S.V. (Tyumen') ORCID: 0000-0003-2724-4016, Shakhnovich R.M. (Moscow) ORCID: 0000-0003-3248-0224, Yavelov I.S. (Moscow) ORCID: 0000-0003-2816-1183, Yakovlev A.N. (St. Petersburg) ORCID: 0000-0001-5656-3978, Yakushin S.S. (Ryazan') ORCID: 0000-0002-1394-3791.

Received: 25.10.2019 Revision Received: 07.11.2019 Accepted: 07.11.2019

For citation: Tereshchenko S. N., Glezer M. G., Abugov S. A., Averkov O. V., Antipov S. I., Galyavich A. S., Gilyarov M. Yu., Duplyakov D. V., Efremushkina A. A., Zateyshchikov D. A., Ivanenko V. V., Kosmacheva E. D., Krestyaninov O. V., Lopatin Yu. M., Panchenko E. P., Ryabov V. V., Samokhvalov E. V., Staroverov I. I., Ustyugov S. A., Khripun A. V., Shalaev S. V., Shakhnovich R. M., Yavelov I. S., Yakovlev A. N., Yakushin S. S. Place of Prasugrel, P2Y₁₂ receptor antagonist, in an early invasive treatment of patients with acute coronary syndrome (according to the results of multicenter randomized controlled trial ISAR-REACT 5). *Russian Journal of Cardiology*, 2019;24(11):92–97. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-92-97

В сентябре 2019г были представлены результаты исследования ISAR-REACT 5 [1] по прямому сопоставлению эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) при раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома (ОКС), которые сразу стали предметом активной дискуссии. С учетом важного практического значения накопленных фактов, Совет экспертов счел целесообразным охарактеризовать полученные данные и высказать отношение к ним.

ДАТТ — сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с одним из блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тром-

боцитов (клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором) — обязательный компонент лечения больных с ОКС, не имеющих чрезмерного риска серьезных кровотечений и не нуждающихся в продленном использовании высоких доз антикоагулянтов для предотвращения тромбоэмболических осложнений [2-12].

Оценка эффективности и безопасности сочетания АСК с прасугрелом при ОКС проведена в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании TRITON-TIMI 38 [13], в которое включались больные, подвергнутые коронарному стентированию. В этом клиническом испытании больным с острым инфарктом миокарда (ИМ)

с подъемом сегмента ST (ИМпST), которым планировали выполнить первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), нагрузочные дозы прасугрела и клопидогрела давали до выполнения коронарной ангиографии (КАГ). Для больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпST) в большинстве случаев прасугрел начинали использовать после диагностической КАГ, когда было принято решение о ЧКВ. В целом ЧКВ было выполнено у 99% больных, коронарное стентирование — у 94%.

В исследовании TRITON-TIMI 38 [14] прасугрел превзошел клопидогрел по эффективности и обеспечил снижение совокупной частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта (первичная конечная точка), а также частоты ИМ и тромбоза стента уже к третьему дню лечения. При продолжении лечения преимущество прасугрела нарастало наряду с увеличением частоты крупных кровотечений по критериям группы ТІМІ. При этом у больных без инсульта в анамнезе, моложе 75 лет и массой тела как минимум 60 кг статистически значимых различий между группами прасугрела и клопидогрела по частоте крупных кровотечений по критериям ТІМІ, не связанных с операцией коронарного шунтирования, не было.

Таким образом, по результатам исследования TRITON-TIMI 38 было выявлено превосходство прасугрела над клопидогрелом по снижению риска ишемических событий, достигнутое ценой увеличения риска кровотечений. При этом наиболее существенный вклад в большую эффективность прасугрела внесло снижение риска ИМ и тромбоза стента. Также важным следствием TRITOM-TIMI 38 стали изменения в инструкции по применению прасугрела, позволяющие уменьшить опасность кровотечений. В настоящее время прасугрел не рекомендован пациентам ≥75 лет, с массой тела ниже 60 кг и противопоказан при ишемическом инсульте, транзиторной ишемической атаке или внутричерепном кровотечении в анамнезе.

ISAR-REACT 5: предпосылки, результаты, выводы

В настоящее время благодаря результатам TRITON-TIMI 38 [14] и PLATO [15] прасугрел и тикагрелор занимают лидирующие позиции среди ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при лечении больных с ОКС, подвергаемых ЧКВ, в то время как клопидогрел рекомендуется применять при их недоступности или противопоказаниях к назначению прасугрела и тикагрелора. Попытки сопоставить прасугрел и тикагрелор по эффективности и безопасности производились на уровне различных регистров. В одном из наиболее крупных из них была проанализирована практика первичных ЧКВ в Великобритании за 2007-2014гг [16]. Тридцатидневная смертность среди пациентов, получавших тикагрелор в составе

ДАТТ, составила 5,5%, что было достоверно выше, чем в группе прасугрела 3,6% (p<0,0001). Такое же преимущество прасугрела было зафиксировано для смертности через 1 год (5,9% и 8,5%, соответственно; p<0,0001) и общей частоты крупных ишемических событий (3,2% и 4,8%, соответственно; p<0,0001). При этом статистически значимых различий по частоте кровотечений не отмечалось.

Сходные результаты были получены в метаанализе 9 рандомизированных и нерандомизированных исследований, включавших в совокупности 21360 больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ [17]. В этот мета-анализ, учитывающий все доступные на тот момент времени исследования по сравнению прасугрела и тикагрелора, не были включены данные исследований ТRITON-ТІМІ 38 и PLATO, поскольку в них прасугрел и тикагрелор сопоставлялись не между собой, а с клопидогрелом. В итоге при учете исходов за 30 дней было продемонстрировано превосходство прасугрела над тикагрелором по снижению риска ИМ при сопоставимой частоте других неблагоприятных исходов и меньшем риске клинически значимых кровотечений.

Первый попыткой напрямую сравнить прасугрел и тикагрелор в составе ДАТТ в более крупном клиническом испытании было рандомизированное исследование PRAGUE-18, включавшее 1230 больных ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ [18]. Оно показало отсутствие разницы между препаратами при 12-месячном периоде наблюдения. Однако это исследование имело существенные ограничения, в частности, небольшое количество включенных больных и высокая частота перехода с прасугрела и тикагрелора на клопидогрел спустя несколько месяцев от начала исследования.

Наиболее крупным клиническим исследованием по сопоставлению эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора при раннем инвазивном подходе к лечению ОКС является многоцентровое рандомизированное исследование ISAR-REACT 5.

Критерием включения была госпитализация по поводу ОКС и предполагаемое инвазивное вмешательство. Основными критериями исключения являлись активное кровотечение, потребность в приеме антикоагулянтов, инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе, почечная недостаточность, требующая гемодиализа, умеренное или тяжелое нарушение функции печени, сопутствующая терапия сильными ингибиторами СҮРЗА4, сильными индукторами СҮРЗА4, субстратами СҮРЗА4 с низким терапевтическим индексом, повышенный риск событий брадикардии (слабость синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III ст., синкопальные состояния, вызванные брадикардией).

В исследовании ISAR-REACT 5 [1] было рандомизировано 4018 больных с ОКС: 2006 в группу сочета-





Таблица 1

Основные результаты исследования ISAR-REACT 5

Конечные точки эффективности и безопасности	Тикагрелор	Прасугрел	ОР (95% ДИ)
Сумма случаев смерти, ИМ и инсульта	9,3%	6,9%	1,36 (1,09-1,70)
Смерть	4,5%	3,7%	1,23 (0,91-1,68)
Инфаркт миокарда	4,8%	3,0%	1,63 (1,18-2,25)
Инсульт	1,1%	1,0%	1,17 (0,63-2,15)
Тромбоз стента несомненный или вероятный	1,3%	1,0%	1,30 (0,72-2,33)
Кровотечения 3, 4 и 5 типов по BARC	5,4%	4,8%	1,12 (0,83-1,51)

ния АСК и прасугрела и 2012 — в группу сочетания АСК и тикагрелора. Особенностью этого клинического испытания является измененный режим дозирования прасугрела у больных ≥75 лет или с массой тела ниже 60 кг, у которых для длительного применения препарат следовало назначать в дозе 5 мг 1 раз/сут. Кроме того, в соответствии с текущими клиническими рекомендациями, различались подходы к началу использования исследуемых препаратов: при планируемом первичном ЧКВ у больных с ИМпЅТ их следовало назначить как можно быстрее после рандомизации, в то время как при ОКСбпЅТ первую дозу тикагрелора надлежало принять после рандомизации, а первую дозу прасугрела — после диагностической КАГ, когда принято решение выполнить ЧКВ (медиана приема первой дозы после рандомизации составляла 6 и 61 мин, соответственно).

В итоге ЧКВ было выполнено в 84,1% случаев и в основном использовались стенты с лекарственным покрытием. При этом ДАТТ как правило начинали использовать в стационаре после рандомизации (до рандомизации АСК получали 35% больных, клопидогрел — только 5%).

Через 12 мес. частота событий, входящих в состав комбинированной первичной конечной точки (сумма случаев смерти, ИМ или инсульта за 12 мес.), оказалась достоверно ниже в группе прасугрела (табл. 1). Аналогичная тенденция отмечена для каждого компонента комбинированной конечной точки (для ИМ она достигала статистической значимости). При этом существенной разницы по риску кровотечений 3, 4 и 5 типов по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC) между группами не было. При анализе подгрупп преимущество прасугрела перед тикагрелором по частоте событий, входящих в состав комбинированной конечной точки, распространялось на больных со всеми формами ОКС (ИМпST, ИМ без подъёма сегмента ST, нестабильная стенокардия) и касалось только случаев выполнения ЧКВ [1].

Вместе с тем исследование ISAR-REACT 5 имеет ряд ограничений: оно было открытым, рандомизация осуществлялась с помощью конвертов, большинство пациентов опрашивались после выписки по теле-

фону, различались стратегии начала лечения исследуемыми препаратами (прием первой дозы тикагрелора до диагностической КАГ, прасугрела — после КАГ и принятия решения о коронарном стентировании при ОКСбпSТ), в качестве исходной гипотезы рассматривалось превосходство тикагрелора над прасугрелом. Кроме того, очевидно, что его результаты имеют отношение только к раннему инвазивному лечению ОКС, когда ЧКВ выполняется в ближайшие часы после госпитализации.

В тоже время у исследования ISAR-REACT 5 есть ряд очевидных преимуществ: оно не спонсировалось фармкомпаниями, подход к медикаментозному лечению ОКС соответствовал современной клинической практике, осуществлялась стратификация по типу ОКС, применялись строгие критерии контроля качества. Кроме того, исследование ISAR-REACT 5 подтвердило оправданность рекомендуемых подходов к отбору больных для использования прасугрела и его дозированию, сложившихся после анализа результатов проведенных ранее клинических исследований прасугрела.

Таким образом, рассмотрев данные анализа регистра реальной клинической практики, метаанализа ряда клинических исследований и результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования ISAR-REACT 5, Совет экспертов считает необходимым довести до широкого круга практикующих врачей информацию о преимуществе прасугрела перед тикагрелором по эффективности при коронарном стентировании в ранние сроки ОКС. В исследовании ISAR-REACT 5 оно было достигнуто при начале использования прасугрела в стационаре до первичного ЧКВ при ИМпST и после диагностической коронарной ангиографии и принятия решения о ЧКВ при ОКСбпST у больных, ранее не получавших блокаторы $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов. При этом следует учитывать ограничения существующей доказательной базы.

В целом, до появления новых фактов есть основания рассматривать прасугрел как предпочтительный блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов при планируемом первичном ЧКВ у больных с ИМпST, а также при раннем инвазивном лечении ОКСбпST. При

этом у больных с OKCбпST предпочтительным является начало применения прасугрела после диагностической КАГ и принятия решения о коронарном стентировании.

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

Литература/References

- Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2019;381:1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Amsterdam EA, Wenger N, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guidelines for the management
 of patients with non–ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American
 College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice
 Guidelines. Circulation. 2014;130:e344-e426. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2013;61(4):e78-e140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2016;133:1135-47. doi:10.1161/ CIB.000000000000000336.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39:213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ruda MYa, Averkov OV, Golitsyn SP, et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with St segment elevation electrocardiogram. Clinical recommendations. Recommendations Of the society of specialists in emergency cardiology. Cardiology Bulletin. 2014;4:3-60. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Кардиологический вестник. 2014;4:3-60.
- Ruda MYa, Averkov OV, Panchenko EP, Yavelov IS. Recommendations Of the society
 of specialists in emergency cardiology. Diagnosis and treatment of acute coronary
 syndrome without persistent ST segment elevation electrocardiogram. Part 1. Kardiologiia.
 2017;57(8):80-100. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С.
 Рекоменлации Общества специалистов по неотдожной кардиодогии. Диагностика

- и лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST электрокардиограммы. Часть 1. Кардиология. 2017;57(8):80-100. doi:10.18087/cardio.2017.810023
- 10. Ruda MYa, Averkov OV, Panchenko EP, Yavelov IS. Recommendations Of the society of specialists in emergency cardiology. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation electrocardiogram. Part 2. Kardiologia. 2017;57(9):83-96. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST электрокардиограммы. Часть 2. Кардиология. 2017;57(9):83-96. doi:10.18087/cardio.2017;9.10026.
- 11. Ruda MYa, Averkov OV, Panchenko EP, Yavelov IS. Recommendations Of the society of specialists in emergency cardiology. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation electrocardiogram. Part 3. Kardiologiia. 2017;57(10):98-104. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST электрокардиограммы. Часть 3. Кардиология. 2017;57(10):98-104. doi:10.18087/cardio.2017;10.10047.
- 12. Ruda MYa, Averkov OV, Panchenko EP, Yavelov IS. Recommendations Of the society of specialists in emergency cardiology. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation electrocardiogram. Part 4. Kardiologiia. 2017;57(11):94-104. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST электрокардиограммы. Часть 4. Кардиология. 2017;57(11):94-104. doi:10.18087/cardio.2017/1.110059.
- Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J. 2006:152:627-35.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2007;357:2001-15.
- Wallentin L, Backer RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, et al., on behalf of the British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. Heart. 2018;104(20):1683-90. doi:10.1136/beartinl-2017-312366.
- Watti H, Dahal K, Zabher H, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A metaanalysis of randomized and non-randomized studies. International Journal of Cardiology. 2017;249:66-72. doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.103.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 30;71(4):371-81. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.008.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Кобалава Ж. Д. 1,2 , Медовщиков В. В. 1 , Ешниязов Н. Б. 1 , Хасанова Э. Р. 1

Актуальной проблемой при сахарном диабете 2 типа (СД2) остается профилактика и выбор терапевтических стратегий при сердечной недостаточности (СН). В настоящем обзоре изложена современная концепция формирования СН при СД2 начиная с его ранних этапов, а также рассмотрены группы сахароснижающих и кардиологических препаратов для профилактики и лечения СН в зависимости от ее фенотипов у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечная недостаточность, субклиническая дисфункция миокарда, диабетическая кардиомиопатия, диабетическая нефропатия, сохраненная фракция выброса, патофизиология, ингибиторы НГЛТ2.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва; ²Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, Москва, Россия.

Кобалава Ж.Д.* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Медовщиков В.В. — аспирант, ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Ешниязов Н.Б. — аспирант, ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533, Хасанова Э.Р. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-8388-2413.

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

 $A\Gamma$ — артериальная гипертония, AJ — артериальное давление, BAБ — бета-адреноблокатор, BPA — блокаторы рецепторов ангиотензиногена-II, вч-СРБ —

высокочувствительный С-реактивный белок, вч-ТТ — высокочувствительный тропонин-Т, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевания периферических артерий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, Н/Д — нет данных, НГЛТ2 натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОЦК — объем циркулирующей крови, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД2 — сахарный диабет 2 типа, CH — сердечная недостаточность, CH-н Φ B — CH с низкой Φ ракцией выброса, СН-сФВ — СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СС — сердечно-сосудистая, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ${\sf CCO-}$ сердечно-сосудистые осложнения, ${\sf \PhiP-}$ фактор риска, ${\sf HbA}_{\sf 1c}$ — гликированный гемоглобин, НР — отношение рисков, NHE — Na+/H+-обменник, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, RR — относительный риск.

Рукопись получена 13.10.2019 Рецензия получена 08.11.2019 Принята к публикации 15.11.2019



Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешниязов Н.Б., Хасанова Э.Р. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):98–111 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111

The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus

Kobalava Zh. D.^{1,2}, Medovchshikov V. V.¹, Yeshniyazov N. B.¹, Khasanova E. R.¹

Prevention and choice of therapeutic strategies in patient,s with type 2 diabetes (T2D) and heart failure (HF) is an urgent problem. This review presents a modern concept for HF development from early stages of T2D. Glucose-lowering and cardiac medications for the prevention and treatment of HF depending on its phenotypes were considered.

Key words: diabetes, heart failure, subclinical myocardial dysfunction, diabetic cardiomyopathy, diabetic nephropathy, preserved ejection fraction, pathophysiology, SGLT2 inhibitors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²Vinogradov City Hospital Moscow, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Medovchshikov V. V. ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Yeshniyazov N. B. ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533, Khasanova E. R. ORCID: 0000-0001-8388-2413.

Received: 13.10.2019 Revision Received: 08.11.2019 Accepted: 15.11.2019

For citation: Kobalava Zh.D., Medovchshikov V.V., Yeshniyazov N.B., Khasanova E.R. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):98–111. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) остаются лидирующими причинами заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1, 2]. В настоящее время частота

и смертность от "классических" осложнений диабета снижаются. В США с 1990 по 2010гг среди пациентов с СД2 частота острого инфаркта миокарда (ИМ) снизилась на 67,8%, а инсульта на 52,7% [3]. В России по данным Федерального регистра СД также отмечается отсутствие роста смертности от ИМ и инсульта [4]. Указанная тенденция стала возможной вследствие совершенствования медикаментозной терапии и интервенционных вмешательств [5]. Однако сохраняющаяся высокая частота заболеваемости и смертности от ССО среди пациентов с СД2 обусловлена вкладом других причин. Так, в ряде исследований показано увеличение частоты сердечной недостаточности (СН) при СД2 и ухудшение прогноза со средней выживаемостью около 4 лет с момента постановки диагноза СН [6] (табл. 1).

Таблица 1

Ключевые положения

- СН одно из самых частых сердечно-сосудистых осложнений СД2
- СД2 увеличивает риск развития СН в 4-5 раз
- СН значительно ухудшает прогноз пациентов с СД2
- СН независимый фактор риска развития новых случаев СД2
- При СД2 развивается раннее субклиническое повреждение и дисфункция миокарда
- Увеличивается количество пациентов с СН-сФВ и СД2
- Нарушение функции почек и жесткость артерий главные звенья патофизиологии СН-сФВ
- Интенсивный контроль гликемии не влияет на события, связанные с CH
- Терапия СН-нФВ, основанная на доказательствах, также эффективна у пациентов с СД2, как и у пациентов без СД2
- Отсутствуют доказанные методы лечения СН-сФВ
- Ингибиторы НГЛТ2 продемонстрировали снижение частоты госпитализаций и новых случаев СН
- В исследовании DECLARE-TIMI 58 были доказаны способности дапаглифлозина в первичной профилактике CH

Сокращения: НГЛТ2 — натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа, СН-нФВ — СН с низкой фракцией выброса, СН-сФВ — СН с сохраненной фракцией выброса девого желулочка

СД2 как фактор риска СН

СД2 — независимый фактор риска развития СН, а уровень глюкозы плазмы натощак и повышение гликированного гемоглобина (НbA,) значимо связаны с увеличением риска развития СН [7]. К. Лундбек первым сообщил о развитии специфической кардиомиопатии (КМП) у пациентов с СД2, обозначив взаимосвязь СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Далее во Фрамингемском исследовании сердца было показано, что диабет значимо увеличивает риск развития СН вне зависимости от ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ) [9]. В исследовании UKPDS получены данные о 16% увеличении риска развития СН при увеличении НьА, на 1% [10]. Риск развития СН в 4-5 раз выше у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без него [6]. Имеются данные о повышенном риске развития СН у пациентов с диабетом молодого возраста и женщин [11, 12].

В когортном исследовании, включившим более 1,9 млн человек, среди которых СД2 без СС3 был у 34198 человек, а у 51690 пациентов он развился за период наблюдения с медианой 5,5 лет, СН и заболевания периферических артерий (ЗПА) стали первыми проявлениями ССЗ, связанными с СД2. СН развилась у 14,1% (n=866), а на первом месте оказались ЗПА с частотой 16,2% (п=992). В среднем СН с момента включения в исследование развивалась через 3,1 год, а средний возраст больных составил 76,9 лет. Для сравнения, в группе пациентов без СД2 (n=1887062) при частоте СН 12,2% они составили 3,6 и 79,8 лет, соответственно. Важно отметить, что отношение рисков (HR) развития СН у пациентов с СД2 было выше в два раза по сравнению с лицами без него (табл. 2) [13].

Таблица 2

Риски развития ССО у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без него*

Сердечно-сосудистое осложнение	Отношение рисков (95% доверительный интервал)	р
ЗПА	2,70 (2,12-3,44)	<0,0001
CH	2,02 (1,55-2,63)	<0,0001
Внезапная коронарная смерть	1,93 (1,31-2,84)	0,00098
Стабильная стенокардия	1,62 (1,17-2,23)	0,0030
Нефатальный ИМ	1,48 (1,14-1,91)	0,0031
Ишемический инсульт	1,42 (1,00-2,01)	0,051
Неуточненная ИБС	1,33 (1,03-1,73)	0,031
Нестабильная стенокардия	1,30 (0,86-1,95)	0,21
Транзиторная ишемическая атака	1,24 (0,91-1,69)	0,18
Неуточненный инсульт	1,24 (0,99-1,56)	0,059
Аритмия или внезапная сердечная смерть	1,10 (0,58-2,06)	0,78
Внутричерепное кровоизлияние	1,10 (0,53-2,27)	0,80
Аневризма абдоминального отдела аорты	0,33 (0,15-0,72)	0,0056
Другие причины смерти	1,46 (1,29-1,64)	<0,0001

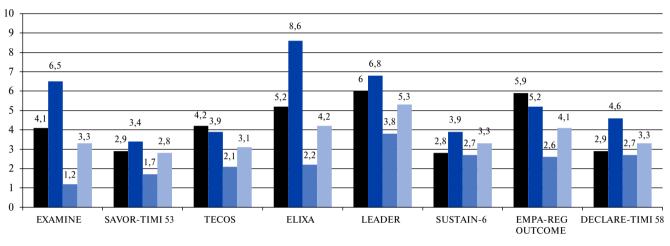
Примечание: * — после поправок на пол, возраст, факторы риска (индекс массы тела, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, систолическое АД и курение), прием статинов и антигипертензивных препаратов.

Таблица 3 Отношение рисков для ОИМ, инсульта и СН среди пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой

	Контроль	Нет ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР	4 ФР	5 ФР
ОИМ	-	0,84 (0,75-0,93)	1,11 (1,05-1,18)	1,53 (1,48-1,58)	2,21 (2,14-2,28)	3,29 (3,09-3,50)	5,28 (4,48-6,21)
Инсульт	-	0,95 (0,84-1,07)	1,16 (1,11-1,22)	1,40 (1,36-1,44)	1,87 (1,80-1,93)	2,49 (2,26-2,73)	3,58 (2,70-4,76)
CH	-	1,45 (1,34-1,57)	1,51 (1,44-1,58)	1,69 (1,65-1,74)	2,19 (2,12-2,26)	3,28 (3,06-3,52)	5,64 (4,68-6,80)

Примечание: данные представлены в виде НР (95% ДИ).

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ФР — факторы риска: HbA_{1c}, артериальная гипертония, курение, атерогенные липопротеины и альбуминурия.



Сердечно-сосудистая смерть

Инфаркт миокарда

Инсульт

Госпитализации по поводу сердечной недостаточности

Рис. 1. Частота (%) ССО в исследованиях сахароснижающих препаратов.

В исследовании Rawshani A, et al. показано, что даже при контроле клинических факторов риска у пациентов с СД2 риск госпитализаций вследствие СН значимо выше, чем ИМ и инсульта. В исследование было включено 271174 пациента с СД2 и 1355870 пациентов без него, сопоставимых по полу, возрасту и месту проживания в Швеции. Медиана наблюдения составила 5,7 лет. Показано, что пациенты моложе 55 лет при наличии 5 факторов риска имеют более высокий риск госпитализаций вследствие СН по сравнению с другими ССО, чем контрольная группа (НК 11,35, 95% доверительный интервал (ДИ) 7,16-19,01). НR госпитализаций из-за СН, ИМ и инсульта в зависимости от контроля факторов риска по сравнению с контролем представлены в таблице 3 [14].

Таким образом, СН у пациентов СД2 является не только частым, но одним из ранних и первых проявлений ССО. Тем не менее, в исследованиях по сердечно-сосудистой (СС) безопасности сахароснижающих препаратов СН не включалась в число первичных конечных точек. Данные о СН доступны по итогам "пост-хок" анализов или в числе вторич-

ных точек. Подтверждением актуальности СН служит тот факт, что частота госпитализаций вследствие СН в клинических исследованиях сахароснижающих препаратов высока и почти равна ИМ и инсультам (рис. 1).

Переломным моментом послужило включение СН в качестве первичной конечной точки эффективности в завершившимся недавно исследовании DECLARE-TIMI 58 с дапаглифлозином [15].

Особенности повреждения миокарда при СД2

При наличии предиабета и диабета развивается раннее субклиническое повреждение миокарда. В ряде исследований показано, что при СД2 развивается бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) без предшествующих АГ и ИБС [16]. В популяционном исследовании From AM, et al. было установлено, что частота бессимптомной диастолической дисфункции среди 1760 пациентов СД2 была 23% (n=411). В многофакторном анализе с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, АГ, ИБС и эхокардиографические пара-

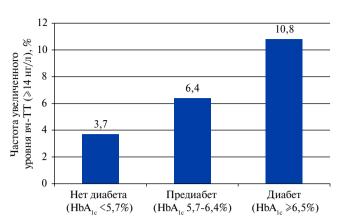


Рис. 2. Частота повышения вч-TT ≥14 нг/л среди пациентов без ССЗ в зависимости от степени нарушений углеводного обмена.



Рис. 3. Потенциальные механизмы, приводящие к повреждению миокарда при СД2.

метры, диастолическая дисфункция была независимо связана с развитием СН (HR 1,61, 95% ДИ 1,17-2,20; p=0,003) [17].

В исследовании SHORTWAVE выявлено увеличение частоты бессимптомной дисфункции ЛЖ у пациентов с СД2 без явных ССЗ. При обследовании 386 пациентов с СД2 бессимптомная систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ были обнаружены у 68% пациентов, в том числе изолированная систолическая дисфункция у 27%, изолированная диастолическая дисфункция у 16%, а комбинированная дисфункция у 25%. При сравнении параметров функции ЛЖ у пациентов с СД2 с наличием и отсутствием АГ, распространенность эхокардиографических нарушений была одинаковой в обеих группах (39% vs 42%). Частота любого вида дисфункции ЛЖ составила 69% и 60% в группах пациентов с СД2 с наличием и отсутствием АГ, соответственно [18]. Различия в указанных случаях были статистически

Таблица 4 Уровни маркеров, определенных в исследовании ADVANCE

	CH+	CH-	р
NT-proBNP, пг/мл	353,0 (131,0; 819,0)	75,0 (31,0; 172,0)	<0,05
вч-ТТ, нг/л	12,0 (6,0; 20,0)	5,0 (1,5; 10,0)	<0,05
ИЛ6, пг/мл	3,05 (2,13; 4,49)	2,19 (1,57; 3,21)	<0,05
вч-СРБ, мг/л	2,35 (1,19; 5,89)	1,75 (0,84; 3,91)	<0,05

Сокращения: вч-ТТ — высокочувствительный тропонин-Т, ИЛ6 — интерлейкин-6, вч-СРБ –высокочувствительный С-реактивный белок.

не значимы. Таким образом, СД2 независимо от АГ приводит к дисфункции ЛЖ, как систолической, так и диастолической.

Установлены ассоциации маркеров миокардиального стресса и воспаления с ранним повреждением миокарда при СД2 и дебютом СН. В исследовании ARIC среди пациентов с диабетом без ССЗ (n=9331) исходное наличие СД2 было ассоциировано с более высокими уровнями высокочувствительного тропонина-Т (вч-ТТ) (9-13 нг/л) у 15,7% пациентов по сравнению с 6,2% среди лиц без диабета, что свидетельствует о развитии раннего субклинического повреждения миокарда. В течение периода наблюдения у пациентов с диабетом и предиабетом, у которых не развились ССЗ, концентрации вч-ТТ ≥14 нг/л встречалась чаще по сравнению с лицами без диабета (рис. 2) [19].

Предиабет и СД2 после коррекции на СС факторы риска были значимо связаны с увеличением субклинического повреждения миокарда. Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем вч-ТТ и СД2 достоверно увеличивались риски развития СН (НК 6,37, 95% ДИ 4,27-9,51) по сравнению с пациентами без СД2 и нормальным уровнем вч-ТТ [19].

В образцах крови, полученных у 3098 больных СД2 из когорты исследования ADVANCE, были изучены маркеры миокардиального стресса, повреждения и воспаления для прогнозирования частоты и прогрессирования СН (табл. 4) [20].

Риск СН значительно возрастал при увеличении всех биомаркеров после поправки на возраст, пол, меры по снижению артериального давления (АД) и контролю глюкозы, а также клинические факторы риска (р<0,01). НR (95% ДИ) на увеличение одного стандартного отклонения для NT-proBNP, вч-ТТ, ИЛ6 и вч-СРБ составили 3,06 (2,37-3,96), 1,50 (1,27-1,77), 1,48 (1,27-1,72) и 1,32 (1,12-1,55), соответственно. Следовательно, исходно, еще до диагностики СН, у пациентов с СД2 наблюдались высокие уровни маркеров миокардиального стресса, повреждения и воспаления, которые были ассоциированы с развитием СН [20].

Таким образом, при СД2 развиваются субклинические повреждение и дисфункция ЛЖ, не связан-

ные с атеросклеротическим процессом, но ассоциированные с возникновением СН. Потенциальные механизмы, приводящие к повреждению миокарда при СД2 вследствие гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии представлены на рисунке 3 [7, 11].

Поражение миокарда, развивающееся при прямом влиянии связанных с СД2 метаболических процессов на функцию миокарда, обозначается термином диабетическая КМП. Диабетическая КМП определяется как состояние, возникающее при СД2 независимо от АГ, атеросклеротического поражения коронарных артерий и других заболеваний сердца [21].

Учитывая повреждение миокарда, развивающееся при СД2, были предприняты попытки повлиять на течение СН сахароснижающими препаратами, имеющими инсулин-зависимый механизм действия. В исследованиях FIGHT (пациенты с и без СД2 и СН с низкой фракцией выброса (СН-нФВ) и LIVE (пациенты с и без СД2 и ФВ ≤45%) применение лираглутида по сравнению с плацебо не влияло на смертность, повторные госпитализации вследствие СН, а также на сократительную способность миокарда [22, 23]. В исследовании VIVIDD (пациенты с СД2 и СН-нФВ) вилдаглиптин по сравнению с плацебо не оказал влияния на ФВ, толщину стенок и массу миокарда [24]. Таким образом, попытка лечения СН с позиций "классического" представления о ее патогенезе при СД2 не достигла успеха. В свою очередь в исследованиях с препаратами из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-траспортера 2-го типа (НГЛТ2) впервые были получены положительные результаты влияния на СН, что послужило одной из причин дополнения и пересмотра патофизиологии СН при СД2.

Стадии и фенотипы СН при СД2

В настоящее время существует несколько классификаций СН — классификации по стадиям, эхокардиографическим фенотипам и функциональным классам. Важно, что субклиническая дисфункция ЛЖ отражена в отечественных и зарубежных классификациях СН. Согласно российской классификации хронической СН, І стадия является начальным поражением сердца и характеризуется бессимптомной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ [25]. В американской классификации СН, включающей 4 стадии, пациенты с СД2, исходно имеющие высокий риск развития СН, как минимум относятся к стадиям А (нет структурных изменений сердца и симптомов СН) или В (есть структурные изменения сердца, но симптомов СН нет) [26]. Все это подтверждает данные о развитии субклинического повреждения миокарда при СД2 и свидетельствует о необходимости первичной профилактики СН. Кроме того, современные возможности эхокардиографии, к примеру, оценка скорости продольной деформации и диссинхронии ЛЖ с помощью спекл-трекинга (speckle tracking), могут обнаруживать еще более ранние изменения в систолической функции ЛЖ, еще до появления явных структурных изменений, обнаруживаемых при стандартном эхокардиографическом обследовании [27, 28].

В настоящее время, как в общей популяции, так и среди пациентов с СД2, выделяется три эхокардиографических фенотипа СН — СН-нФВ, СН с промежуточной фракцией выброса и СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) [29, 30]. Учитывая различные патофизиологические механизмы, приводящие к их развитию, а также результаты исследований лекарственных препаратов, указанные фенотипы СН представляют собой состояния, имеющие различную патофизиологическую природу [31].

Главной общепризнанной причиной возникновения СН-нФВ является ИБС и перенесенный ИМ и как следствие гибель кардиомиоцитов и заместительный фиброз [29]. В патофизиологии СН при СД2 важное место занимает нейрогуморальная активация. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) способствует развитию атеросклероза, апоптоза кардиомиоцитов, фиброза миокарда и сосудистого воспаления [7, 32].

В последнее время в связи с улучшением диагностики и увеличения частоты факторов риска СН-сФВ, таких как диабет, ожирение и АГ, все большее количество госпитализаций приходится на долю пациентов с СН-сФВ [33, 34]. Все это в зависимости от конкретных причин подчеркивает актуальность понимания патофизиологии и лечения сопутствующих заболеваний, характерных для СН-сФВ.

В свою очередь результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что развитие СН-сФВ при СД2 обусловлено не только увеличением внутрисосудистого объема жидкости [35]. Была сформулирована новая концепция патофизиологии СН-сФВ, связанная с нарушением функции почек [36, 37]. Она заключается в том, что СН-сФВ не изолированное нарушение диастолической функции, а системное заболевание, характеризующееся помимо нее хроническим системным воспалением, дисфункцией эндотелия сосудов и нарушением водно-солевого обмена [38, 39]. СД2, приводящий к диабетической нефропатии и независимому от других процессов запуску вышеуказанных механизмов, может способствовать раннему возникновению и прогрессированию дисфункции миокарда и развитию СН. Также показано, что диабетическая нефропатия характеризуется увеличением задержки натрия [30].

Мнение экспертов и данные реальной клинической практики подтверждают, что СД2 приводит к развитию СН через механизмы как опосредованные атеросклерозом, так и независящие от него. Все это

Таблица 5

Частота СД2 в регистрах СН

Название регистра	Количество пациентов, n	Частота СД2, % (n)	Ссылки
OPTIMIZE-HF	48612	42% (20162)	[41]
ESC Heart Failure Long-Term Registry	9428	36,5% (3440)	[42]
COMMIT-HF	1397	42,6% (595)	[43]
ОРАКУЛ-РФ	2498	24%	[44]

Таблица 6

Оценка влияния интенсивного и стандартного контроля гликемии на CH в рандомизированных клинических исследованиях

Исследование	Количество пациентов, п	Доля пациентов с CH, %	Оценка СН	Результаты	Ссылки
ACCORD	10251	4,9/4,8*	Комбинированная первичная точка (смертность вследствие СН) Компонент вторичной точки (фатальная и нефатальная СН)	Нет различий (6,9% и 7,2%, p=0,16) Нет различий (3,0% и 2,4%, p=0,17)	[52]
VADT	1791	Н/Д	Комбинированная первичная точка (впервые диагностированная и ухудшение СН)	Нет различий HR 0,91, 95% ДИ 0,67-1,25, p=0,57	[53]
ADVANCE	11140	Н/Д	Компонент вторичной точки (смерть, госпитализация из-за СН или ухудшение функционального класса NYHA)	Нет различий (3,9% и 4,1%)	[54, 55]

Примечание: * — интенсивная терапия/стандартная терапия.

Сокращения: Н/Д — нет данных, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

имеет принципиальное значение для выбора лечебной тактики СН при СД2.

Развитие СД2 у пациентов с СН

Установлено, что у пациентов с СН с высокой частотой обнаруживаются как нарушение метаболизма глюкозы, так и инсулинорезистентность [7], которая присутствует у 60% пациентов с ранее установленной СН [11]. Кроме того, у пациентов без диабета инсулинорезистентность прогрессирует с увеличением тяжести СН [40]. Частота СД2 в госпитальных и амбулаторных регистрах СН варьирует от 42% до 24% (табл. 5).

По данным Датского общенационального регистра пациентов, перенесших первый ИМ, риск развития СД2 у пациентов с СН, по сравнению с группой без СН, был выше в 1,34-3,02 раза. В группе пациентов, принимавших ингибиторы РААС (иРААС) и с легкой степенью тяжести СН частота СД2 была ниже, чем при отсутствии лечения иРААС и тяжелой СН [45].

В исследовании Guglin M, et al. среди 3748 пациентов без анамнеза диабета было показано, что СН является фактором риска СД2. При исходно нормальном уровне глюкозы натощак СН значительно увеличивала шансы развития нарушений углеводного обмена (отношение шансов (ОШ) 2,18, 95% ДИ 1,03-4,6; р=0,043) или дебюта СД2 (ОШ 4,78, 95% ДИ 1,84-12,4; р<0,001). После поправки на возраст, пол и другие ССЗ, СН значимо увеличивала риск развития СД2

(ОШ 2,43, 95% ДИ 1,38-4,29; p=0,002) [46]. Таким образом, СН независимо от других факторов увеличивает частоту возникновения новых случаев СД2.

Вместе с тем остаются неясными патофизиологические механизмы взаимосвязи СН и СД2. Предполагается, что наблюдаемая при СН нейрогормональная активация, в частности, повышение уровня кортизола и катехоламинов, увеличивает уровень глюкозы в крови [47]. Активация симпатической системы стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз, увеличивая синтез глюкозы в печени [46].

Другими потенциальными механизмами, связывающими СН и СД2, являются хроническое воспаление поперечно-полосатых мышц и жировой ткани, активация ряда факторов, включая фактор некроза опухоли альфа и интерлейкинов, характерные для обоих состояний. Изменение передачи сигнала инсулина в скелетных мышцах, печени, жировой ткани и миокарде приводит к различным системным метаболическим нарушениям и могут приводить как к развитию СД2, так и потенцировать повреждение миокарда при СН [48-50].

Влияние сахароснижающей терапии на риск развития и течение CH

Контроль гликемии при СН

В настоящее время отсутствуют данные о положительном влиянии строгого контроля гликемии на СС события у больных СД2 и СН [51]. С целью сравнения интенсивной и стандартной сахароснижающей тера-

Таблица 7 Оценка СН в исследованиях по СС безопасности сахароснижающих препаратов

Исследование (Препарат)	Количество пациентов, п	Частота СН, %	Оценка СН	Влияние на СН**	Ссылки		
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4							
EXAMINE (Алоглиптин)	5380	28,0/27,8*	Не входила в число первичных и вторичных точек Пост-хок анализ	Нейтральное 3,9% vs 3,3% (p=0,220)	[63, 64]		
SAVOR-TIMI 53 (Саксаглиптин)	16492	12,8	Комбинированная вторичная точка	Отрицательное 3,5% vs 2,8% (p=0,007)	[65]		
TECOS (Ситаглиптин)	14671	18	Компонент вторичной точки	Нейтральное 3,1% vs 3,1% (p=0,98)	[66]		
Агонисты рецепторов глюка	агоноподобного пептида-1						
ELIXA (Ликсисенатид)	6068	22,5/22,3*	Отдельный компонент и в составе комбинированной вторичной точки	Нейтральное 4,0% vs 4,2% (p=0,75)	[67]		
LEADER (Лираглутид)	9340	14,0	Компонент вторичной точки	Нейтральное 4,7% vs 5,3% (p=0,14)	[68]		
SUSTAIN-6 (Семаглутид)	3297	23,6	Отдельный компонент и в составе комбинированной вторичной точки	Нейтральное 3,6% vs 3,3% (p=0,57)	[69]		
EXSCEL (Эксенатид)	14752	16,2	Компонент вторичной точки	Нейтральное 3,0% vs 3,1% (p=0,75)	[70]		
Ингибиторы натрий-глюкоз	ного ко-транспортера 2 тип	a					
EMPA-REG OUTCOME (Эмпаглифлозин)	7020	10	Компонент вторичной точки	Положительное 2,7% vs 4,1% (p=0,002)	[71]		
CANVAS (Канаглифлозин)	10142	14,4	Компонент вторичной точки	Положительное 5,5% vs 8,7% (p=0,002)	[72]		
DECLARE-TIMI 58 (Дапаглифлозин)	17160	9,9/10,2*	Компонент первичной точки	Положительное 2,5% vs 3,3%	[15]		

Примечание: * — препарат/плацебо, ** — частота госпитализаций.

пии и их влияния на СС исходы были проведены рандомизированные исследования, результаты которых продемонстрировали отсутствие различий влияния на СН двух схем лечения (табл. 6).

В метаанализе, включившем 27 тыс. пациентов из исследований UKPDS-33, UKPDS-34, ACCORD, ADVANCE и VADT, было продемонстрировано отсутствие эффекта интенсивного контроля гликемии на частоту хронической СН [56]. В другом крупном метаанализе, в котором было проанализировано 37229 пациентов из 8 рандомизированных исследований, показано, что интенсивный контроль гликемии не снижал частоту возникновения СН [57].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют рекомендовать применение интенсивного контроля гликемии вследствие отсутствия очевидных преимуществ в группе пациентов с CH.

Влияние сахароснижающих препаратов на риск и прогрессирование СН

Ключевым моментом в пересмотре безопасности терапии СД2 стали требования по оценке СС безопасности сахароснижающих препаратов, после принятия которых было проведено 13 исследований [58]. В целом эффективность и безопасность сахароснижающих препаратов подробно освещена во многочисленных обзорах и консенсусах экспертов

[21, 59-61]. Опубликованные исследования по оценке СС безопасности новых сахароснижающих препаратов продемонстрировали различные эффекты на СН (табл. 7). Только в исследованиях с ингибиторами НГЛТ2 (иНГЛТ2), были получены положительные результаты влияния на СН в виде снижения госпитализаций, подтвержденные метаанализом исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58 (n=34322, HR 0,69, 95% ДИ 0,61-0,79; p<0,0001) [62].

В исследовании DECLARE-TIMI 58, в которое было включено только 40,6% пациентов с установленными ССЗ, получены убедительные данные об использовании дапаглифлозина в первичной профилактике СН [15]. Назначение дапаглифлозина приводило к снижению частоты госпитализаций по поводу СН в гетерогенных подгруппах пациентов, независимо от наличия атеросклеротических ССЗ или СН.

Вместе с тем, остается неясным, одинаковы ли преимущества иНГЛТ2 при СН-сФВ и СН-нФВ. В настоящее время доступна одна публикация, посвященная субанализу DECLARE-TIMI 58 в подгруппе пациентов с СН. Следует отметить, что фенотипирование СН по ФВ было проведено не по общепринятым параметрам. СН-нФВ была определена при ФВ <45% (3,9%, n=671), а оставшиеся пациенты с СН

были включены в группу, которая была названа "СН без н Φ В" (7,7%, n=1316). Дапаглифлозин лучше снижал риск СС смерти или госпитализации по поводу СН у пациентов с СН-нФВ в сравнении с пациентами с СН без нФВ (HR 0,62, 95% ДИ 0,45-0,86 и HR 0,88, 95% ДИ 0,76-1,02, соответственно; p=0,046). Эффект дапаглифлозина не различался среди пациентов без СН-нФВ и без СН (НR, 0,88, 95% ДИ 0,66-1,17 и НК 0,88, 95% ДИ 0,74-1,03, соответственно). Важно, что преимущества дапаглифлозина реализовывались только в случае применения терапии СНнФВ, включающей иРААС и диуретики. Авторы подчеркивают, что полученные данные необходимо интерпретировать с осторожностью в группе СН без нФВ, вследствие небольшой выборки пациентов с СН и хронической болезнью почек [35].

ИНГЛТ2 являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия, препятствуя реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек [73]. НГЛТ2 также участвует в реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, активность которого увеличивается при хронической гипергликемии. Таким образом, ингибирование НГЛТ2 приводит к уменьшению реабсорбции натрия и, как следствие, натрийурезу, уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД [73, 74].

Также иНГЛТ2 напрямую ингибируют изоформы Na+/H+-обменника в миокарде (NHE1) и почках (NHE3). Ингибирование эмпаглифлозином NHE1 приводит к уменьшению уровней натрия и кальция в цитоплазме при одновременном увеличении уровня кальция в митохондриях миокарда [75].

При СН в проксимальных трубочках нефрона увеличивается экспрессия NHE3, вызывая увеличение реабсорбции натрия, поэтому торможение иНГЛТ2 экспрессии NHE3 способствует натрийурезу. Следовательно, ингибирующее действие иНГЛТ2 на NHE3 может служить дополнительным механизмом, обеспечивающим натрийурез [75].

Учитывая вышесказанное, ингибирование NHE1 и NHE3 может быть одним из важных кардиоренальных механизмов, посредством которых иНГЛТ2 предотвращают развитие и уменьшают проявления CH [75].

Предполагается, что при СН натрийурез и связанное с этим уменьшение ОЦК уменьшают преднагрузку на миокард. Вследствие снижения АД и жесткости артерий снижается постнагрузка, приводя к улучшению субэндокардиального кровотока. Ингибирование НГЛТ2 и натрийурез приводят в конечном итоге к уменьшению внутрипочечного давления, альбуминурии и увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом данные эффекты сохраняются и при нарушенной функции почек [76]. Исходя из этого, натрийурез признается основным факто-

ром, обусловливающим кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ2 [74, 77].

Считается также, что почка является центром симпатической гиперактивации при СД2 и СН. Блокада или ингибирование НГЛТ2 может привести к снижению активности симпатической части вегетативной нервной системы [78], гиперактивность которой признана одним из центральных звеньев в патогенезе СН, в частности СН-нФВ.

На сегодняшний день, учитывая доступные данные по СС безопасности и влиянии на СН сахароснижающих препаратов, российскими и международными рекомендациями предложены новые подходы к лечению диабета у пациентов с СН. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 должна быть персонифицирована и учитывать сопутствующие заболевания. Метформин остается предпочтительным препаратом для стартовой терапии вне зависимости от сопутствующих заболеваний, иНГЛТ2 рекомендованы как приоритетные препараты для пациентов с СД2 и СН [51, 79].

Профилактика СН у пациентов с СД2

Специфической терапии, направленной на профилактику развития СН у пациентов с СД2, в настоящее время нет. Пациентам на стадиях А и В американской классификации СН должны быть рекомендованы контроль гликемии, достижение целевых уровней АД, снижение веса, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензиногена-II (БРА) и статинов [26].

Накоплены доказательства положительного эффекта иАПФ/БРА в предупреждении развития СН и улучшения ее функционального статуса у пациентов с СД2 [80]. Кроме того, как было рассмотрено выше, препараты из группы иНГЛТ2 могут предупреждать развитие СН у больных СД2.

Стратегии лечения СН у пациентов с СД2 $\mathrm{CH} ext{-}\mathrm{h}\Phi\mathrm{B}$

Специальных исследований препаратов для лечения СН у пациентов с СД2 не проводилось. Имеющиеся данные основаны на субанализе популяций с СД2 крупных клинических исследований (табл. 8).

Препараты, влияющие на РААС. Преимущества иАПФ/БРА в лечении СН-нФВ у пациентов с СД2 доказаны и отражены клинических рекомендациях [25, 81]. иАПФ снижают риски ИМ и смертности от всех причин у пациентов с СД2 и СН [82]. Lam PH, et al. сообщают, что клиническая эффективность иАПФ у пациентов с СН-нФВ не зависит от дозы, она схожа как при целевой дозе, так и ниже ее [83]. Данные, касающиеся улучшения прогноза при применении БРА у пациентов с СН, противоречивы вследствие ограниченного количества крупных кли-

Таблица 8 Завершившиеся исследования препаратов для лечения СН-нФВ

Исследование (Препарат)	Количество пациентов в исследовании, п	ФВ как критерий включения, %	Частота диабета, %	Результаты	Ссылки
	инпревращающего ферм	ента			
CONSENSUS (Эналаприл)	253	Н/Д	21/24*	\downarrow смертности от всех причин на 27% (p=0,003)	[88]
SAVE (Каптоприл)	2231	≼40	23/21*	\downarrow смертности от всех причин на 19% (p=0,0019)	[89, 90]
SOLVD (Эналаприл)	2569	≼35	26,7/24,9*	↓ смертности от всех причин на 16% (p=0,0036)	[91]
ATLAS (Лизиноприл)	3164	≼30	19	↓ смертности от всех причин на 8% (p=0,128)	[92]
Блокаторы рецепторов	ангиотензиногена-II				
Val-HeFT (Валсартан)	5010	<40	25,1/25,9*	Нет ↓ смертности от всех причин ↓ смертности и заболеваемости (остановка сердца с реанимацией, госпитализация из-за СН, внутривенное введение инотропов или вазодилататоров без госпитализации) на 13% (р=0,009)	[93]
CHARM-Added (Кандесартан)	2548	≼40	30/29,5*	\downarrow СС смертности и госпитализаций из-за СН на 15% (p=0,010)	[94]
НЕААL (Лозартан)	1921** 1913 [#]	≼ 40	31** 32 [#]	\downarrow смертности или госпитализаций из-за CH на 10% (p=0,027)**	[95]
Ангиотензиновых рецег	торов и неприлизина ин	гибитор (АРНИ)			
PARADIGM-HF (Сакубитрил/ Валсартан)	8442	≤40	34,7/34,6*	\downarrow СС смертности или госпитализаций из-за СН на 20% (p<0,001)	[85]
Бета-адреноблокаторы					
MERIT-HF (Метопролол)	3991	≼40	24/25*	↓ смертности от всех причин на 34% (p=0,00009)	[96]
CIBIS-II (Бисопролол)	2647	≼35	12	↓ смертности от всех причин на 34%	[97]
COPERNICUS (Карведилол)	2289	<25	Н/Д	\downarrow смертности от всех причин на 35% (p=0,00013)	[98]
SENIORS (Небиволол)	2128	≼35	25,3/26,9*	\downarrow смертности от всех причин или госпитализаций из-за ССЗ на 14% (p=0,039)	[99]
Антагонисты минералок	кортикоидных рецепторо	В			
RALES (Спиронолактон)	1663	≼35	Н/Д	↓ смертности от всех причин на 30% (p<0,001)	[100]
EMPHASIS-HF (Эплеренон)	2737	>35	29,1/33,7*	\downarrow СС смертности или госпитализаций из-за СН на 37% (p<0,001)	[101]

Примечание: * — плацебо/препарат, ** — 150 мг, $^{\sharp}$ — 50 мг. **Сокращения:** Н/Д — нет данных, СС — сердечно-сосудистая.

нических исследований, сравнивающих БРА и плацебо [82, 84]. В исследованиях БРА продемонстрировали лучший профиль безопасности по сравнению с иАПФ, приводя к меньшему количеству побочных эффектов и отмене препарата. Однако имеющиеся данные не позволяют рекомендовать назначение БРА пациентам с СН и СД2 в качестве препаратов первого выбора.

Таким образом, применение иАПФ или БРА (при наличии противопоказаний к иАПФ) в качестве доказанной и эффективной терапии должны быть рекомендованы всем пациентам с СД2 и СН-нФВ, имеющим исходно более высокие риски заболевае-

мости и смертности от ССО по сравнению с лицами без диабета [30].

В исследовании PARADIGM-HF препарат сакубитрил/валсартан снизил смертность на 20% в сравнении с эналаприлом. В данное исследование было включено наибольшее количество пациентов с диабетом и СН-нФВ (табл. 8). Препарат является комбинацией БРА валсартана, приводящего к уменьшению негативных эффектов гиперактивации PAAC, и сакубитрила, ингибитора неприлизина, увеличивающего уровни натрийуретических пептидов, брадикинина, адромедуллина, препятствующих вазоконстрикции, задержке натрия и ремоделированию [85]. Последую-

Таблица 9

Продолжающиеся клинические исследования препаратов у пациентов с СН-нФВ

Номер исследования	Название исследования	Количество пациентов	ФВЛЖ как критерий	Первичная конечная точка
на ClinicalTrials.gov	(Препарат)	в исследовании	включения	
NCT03036124	DAPA-HF (Дапаглифлозин)	4744	≼40 %	СС смерть, госпитализация или экстренное обращение из-за СН
NCT03057977	EMPEROR-Reduced (Эмпаглифлозин)	3600	≼40%	СС смерть или госпитализация из-за CH

щий субанализ PARADIGM-HF продемонстрировал эффективность препарата вне зависимости от анамнеза предиабета и СД2 [86]. Применение сакубитрил/валсартана приводило к более длительному и долговременному снижению HbA_{1c} в сравнении с эналаприлом (в течение трех лет наблюдения на 0,14%, 95% ДИ 0,06-0,23; р=0,0055). Примечательно, что инициация инсулина была на 29% ниже у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан (HR 0,71, 95% ДИ 0,56-0,90; р=0,0052) [87]. Таким образом, данный препарат является наиболее эффективным в лечении СН-нФВ и СД2 по сравнению с иАПФ и БРА.

Кроме того, ингибирование РААС оказывает специфическое действие в сосудистой сети и почках, в частности, снижая внутриклубочковое давление и улучшая селективность клубочкового барьера по тношению к размеру, что в конечном итоге дополнительно к снижению АД уменьшает протеинурию. Препараты, которые ингибируют РААС и уменьшают альбуминурию, могут предотвратить начало и ухудшение диабетической нефропатии, СН и ССЗ [7].

Бета-адреноблокаторы. Доказано, что в группе бета-адреноблокаторов (БАБ) только карведилол, бисопролол и метопролола сукцинат снижают заболеваемость и смертность пациентов с СН-нФВ и СД2. Преимущества данных препаратов объясняются минимальным влиянием на уровень гликемии и чувствительность тканей к инсулину [25]. Имеются данные, что применение карведилола имеет преимущества у пациентов с СД2 по сравнению с другими БАБ [102]. В исследовании СОМЕТ было показано одинаковое снижение смертности у пациентов с и без диабета при применении карведилола и метопролола (относительный риск (RR) 0,85, 95% ДИ 0,69-1,06; p=0,772 и RR 0,82, 95% ДИ 0,71-0,94; p=0,006, соответственно), однако при использовании карведилола отмечалась меньшая частота впервые выявленного СД2 [103]. Также показано, что применение метопролола и бисопролола не связано с увеличением частоты каких-либо побочных эффектов у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без него [7].

Данные о негативном влиянии применения БАБ у пациентов с СН-нФВ и СД2, освещенные в ряде исследований и метаанализов [104, 105], не поддер-

жаны российскими и международными клиническими рекомендациями по лечению СН [25, 30, 81]. В целом, терапия БАБ у пациентов с СН-нФВ и СД2 безопасна и эффективна, за исключением случаев, когда нет явных доказательств необходимости их применения в конкретной клинической ситуации.

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов. Эффективность спиронолактона и эплеренона в снижении смертности при СН-нФВ одинакова у пациентов с СД2 и без СД2 [30, 101]. Кроме того, имеющиеся данные свидетельствуют, что эплеренон обладает нейтральным метаболическим профилем, не влияя на частоту впервые выявленного СД2 у пациентов с СН [30].

Диуретики. Применение диуретиков неизбежно при СН-нФВ и СН-сФВ, связанных с перегрузкой объемом для облегчения симптомов, а также у пациентов с хронической СН с целью поддержания эуволемического состояния. Данные, указывающие на различную степень эффективности диуретиков у пациентов с диабетом или без него, отсутствуют [7].

Механизм действия и положительное влияние иНГЛТ2 на СН, позволили выдвинуть гипотезу об их эффективности у пациентов с СН-нФВ без СД2. Для тестирования этой гипотезы было спланировано два крупных рандомизированных исследования иНГЛТ2 при СН-нФВ (табл. 9).

Главным событием Европейского конгресса кардиологов, завершившегося 4 сентября 2019г, стало представление результатов исследования DAPA-HF. Дапаглифлозин стал одним из немногих препаратов, улучшающих прогноз у пациентов с СН-нФВ в гетерогенных подгруппах пациентов и его эффект сопоставим с другими препаратами, улучшающими прогноз при СН-нФВ (табл. 8 и 10). В это мультицентровое двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включались пациенты с CH-нФВ II-IV функционального класса с и без СД2 [106]. Дапаглифлозин 10 мг или плацебо добавлялись к доказанной терапии СН-нФВ — более 90% включенных пациентов получали иРААС, бета-блокатор и диуретик [107]. Применение дапаглифлозина, привело к снижению риска ухудшения СН и СС смертности, а также улучшению симптомов и качества жизни при добавлении к стандартной терапии. Дапаглифлозин

Таблица 10 Недавно завершившиеся исследования препаратов для лечения СН-нФВ с положительными результатами

Исследование (Препарат)	СС смерть/Госпитализация из-за СН	СС смертность	Смертность от всех причин	Ссылки
SHIFT (Ивабрадин)	0,82 (0,75-0,90)	0,91 (0,80-1,03)	0,90 (0,80-1,02)	[109]
EMPHASIS-HF	0,63 (0,54-0,74)	0,76 (0,61-0,94)	0,76 (0,62-0,93)	[101]
(Эплеренон) PARADIGM-HF	0,80 (0,73-0,87)	0,80 (0,71-0,89)	0,84 (0,76-0,93)	[85]
(Сакубитрил/	0,00 (0,10 0,01)	0,00 (0,1 1 0,00)	0,01(0,10 0,00)	[00]
Валсартан)	0,74 (0,65-0,85)	0,82 (0,69-0,98)	0,83 (0,71-0,97)	[108]
(Дапаглифлозин)	(1)	(2)22 2)29		

Примечание: данные в таблице приведены как НР (95% ДИ).

Таблица 11

Исследования препаратов для лечения СН-сФВ

Исследование (Препарат)	Количество пациентов в исследовании, п	ФВ как критерий включения, %	Частота диабета, %	Результаты	Ссылки
CHARM-Preserved (Кандесартан)	3023	>40	28/28,7*	\downarrow СС смертности или госпитализаций из-за CH на 14% (p=0,051)	[111]
PEP-CHF (Периндоприл)	850	>40	20/21*	\downarrow смертности от всех причин или госпитализаций из-за CH на 31% (p=0,055)	[112]
I-PRESERVE (Ирбесартан)	4128	>45	27/28*	\downarrow смертности от всех причин или госпитализаций из-за ССЗ на 5% (p=0,35)	[113]
SENIORS (Небиволол)	752	>35	26	↓ смертности от всех причин или госпитализаций из-за ССЗ на 19% (p=0,104)	[114]
ТОРСАТ (Спиронолактон)	3445	≽ 45	32,2/32,8*	\downarrow СС смертности, предотвращенной остановки сердца или госпитализаций из-за СН на 11% (p=0,14)	[115]

Примечание: * — плацебо/препарат. **Сокращение:** СС — сердечно-сосудистая.

Таблица 12

Продолжающиеся крупные клинические исследования препаратов у пациентов с СН-сФВ

Номер исследования на ClinicalTrials.gov	Название исследования (Препарат)	Количество пациентов в исследовании	ФВЛЖ как критерий включения	Первичная конечная точка
NCT01920711	PARAGON-HF (Сакубитрил/ Валсартан)	4822	≥ 45%	СС смертность и госпитализация из-за СН
NCT02901184	SPIRRIT (Спиронолактон)	3200	≽40%	Время до смертности от всех причин или первая госпитализация из-за CH
NCT03057951	EMPEROR-Preserved (Эмпаглифлозин)	6000	>40%	Время до СС смерти или госпитализация из-за СН
NCT03619213	DELIVER (Дапаглифлозин)	4700	>40%	Время до первого появления: 1) СС смерть; 2) госпитализация из-за СН; 3) Ухудшение СН

Сокращение: СС — сердечно-сосудистая.

привел к снижению HR достижения первичной точки на 26% (табл. 10), компоненты которой приведены в таблице 9, с ранним расхождением кривых [108].

Важным результатом DAPA-HF стало и то, что эффект препарата был одинаков в подгруппах пациентов с и без СД2 (HR 0,75, 95% ДИ 0,63-0,90 и HR 0,73 95% ДИ 0,60-0,88, соответственно). Кроме того, дапаглифлозин привел к уменьшению смертности от всех причин (табл. 10). Показано, что применение препарата безопасно в сравнении с плацебо — не приводит к серьезным нежелательным явлениям, включая ухудшение почечной функции и ампутации,

с низкой частотой отмены препарата [108]. Таким образом, дапаглифлозин является первым представителем нового класса препаратов, использование которого потенциально перспективно при СН-нФВ вне зависимости от статуса СД2 с целью улучшению прогноза пациентов.

СН-сФВ

Специфические доказанные методы лечения СНсФВ, как в общей популяции пациентов с СН, так и в подгруппе пациентов с СД2 и СН, отсутствуют. В крупных клинических исследованиях СН-сФВ с иРААС не было обнаружено их положительного влияния на прогноз (табл. 11). Следует отметить, что применение спиронолактона показало снижение количества госпитализаций из-за СН на 17% [110].

Учитывая возрастающее количество пациентов и отсутствие доказанной терапии, улучшающей прогноз у пациентов с СН-сФВ, в данной популяции проводится ряд исследований препаратов, в т.ч. сахароснижающих (табл. 12). На Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты PARAGON-HF (Сакубитрил/Валсартан). Применение комбинации сакубитрила и валсартана не привело к улучшению первичной точки (табл. 11; отношение частот 0,87, 95% ДИ 0,75-1,01; p=0,06) [116].

Заключение

В настоящее время российскими и международными рекомендациями предложены специфические подходы для выбора сахароснижающих препаратов

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

у пациентов с СД2 и СН, а ФВ ЛЖ является ключе-

вым критерием при выборе терапии СН. При СН-

нФВ пациентам должна быть назначена доказанная

терапия иРААС, улучшающая прогноз. В случае СН-

сФВ ввиду отсутствия терапии, улучшающей прогноз

у пациентов с СД2 и СН, в первую очередь лечение

должно быть направлено на контроль факторов

риска — гликемии, АД и ожирения. Вместе с тем,

введение в клиническую практику новых классов са-

хароснижающих препаратов, в частности иНГЛТ2,

может дополнительно улучшить долгосрочную выжи-

ваемость пациентов в подгруппе СД2 и СН и в свете

новейших представленных данных, даже в подгруппе

пациентов без СД2.

Литература/References

- Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. Ter Arkh. 2016;88(10):4-8. (In Russ.) Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты. Терапевтический архив. 2016;88(10):4-8. doi:10.17116/terarkh201688104-8.
- Russell ND, Cooper ME. 50 years forward: mechanisms of hyperglycaemia-driven diabetic complications. Diabetologia. 2015;58(8):1708-14. doi:10.1007/s00125-015-3600-1.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med. 2014;370(16):1514-23. doi:10.1056/ NE IMag 1310799
- 4. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes Mellitus. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
- Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, et al. The prevalence of diabetesrelated complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. BMC Public Health. 2014;14:1059. doi:10.1186/1471-2458-14-1059.
- Paneni F. Empagliflozin across the stages of diabetic heart disease. Eur Heart J. 2018;39(5):371-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx519.
- Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment and Outcomes of Patients with Heart Failure. JACC Heart Failure. 2015;3:136-45. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
- Lundbaek K. Diabetic angiopathy. A specific vascular disease. Lancet 1954;263:377-9. doi:10.1016/S0140-6736(54)90924-1.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 1979;241(19):2035-8. doi:10.1001/jama.1979.03290450033020.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12. doi:10.1136/bmj.321.7258.405.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure:
 A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2019 Jun 6:CIR0000000000000691. doi:10.1161/CIR.00000000000000691. [Epub ahead of print].
- 12. Kobalava ZD, Kokhan EV, Kiyakbaev GK, Shavarov AA. Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Gender Differences of Ventriculoatrial Remodeling with Preserved Ejection Fraction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):541-9. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):541-9. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.

- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018;379(3):633-44. doi:10.1056/NEJMoa1800256.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
- Zoppini G, Bergamini C, Bonapace S, et al. Association between subclinical left ventricular systolic dysfunction and glycemic control in asymptomatic type 2 diabetic patients with preserved left ventricular function. J Diabetes Complications. 2017;31(6):1035-40. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.01.021.
- From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(4):300-5. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.003.
- Faden G, Faganello G, De Feo S, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. Diabetes Res Clin Pract. 2013;101(3):309-16. doi:10.1016/j.diabres.2013.07.004.
- Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. Circulation. 2014;130(16):1374-82. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.114.010815.
- Ohkuma T, Jun M, Woodward M, et al. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. Diabetes Care. 2017;40(9):1203-9. doi:10.2337/dc17-0509.
- Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39(48):4243-54. doi:10.1093/eurheartj/ehy596.
- Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(5):500-8. doi:10.1001/jama.2016.10260.
- Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19(1):69-77. doi:10.1002/ejhf.657.
- McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. JACC Heart Fail. 2018;6(1):8-17. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.004.
- 25. Mareev VY, Fomin IV, 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. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Mapees B. IO., 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(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.

- Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, et al. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. Echocardiography. 2014;31(4):456-63. doi:10.1111/echo.12389.
- Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(3):e003643. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003643.
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 2015;36(27):1718-27, 1727a-1727c. doi:10.1093/eurheartj/ehv134.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ejhf.1170.
- Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, et al. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitusa review of pathophysiology and interventions. Heart Fail Rev. 2018;23(3):303-23. doi:10.1007/s10741-018-9685-0.
- Bernardi S, Michelli A, Zuolo G, et al. Update on RAAS Modulation for the Treatment of Diabetic Cardiovascular Disease. J Diabetes Res. 2016;2016:8917578. doi:10.1155/2016/8917578.
- Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Clin. 2014;10(3):377-88. doi:10.1016/j.hfc.2014.04.003.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.8.
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.119.040130.
- Fang JC. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Kidney Disorder? Circulation. 2016;134(6):435-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022249.
- Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2018;39(5):363-70. doi:10.1093/eurheartj/ehx511.
- Lindman BR. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: Is it Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? Circulation. 2017;135(8):736-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957.
- Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):588-98. doi:10.1002/ejhf.497.
- AlZadjali MA, Godfrey V, Khan F, et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53(9):747-53. doi:10.1016/j.iacc.2008.08.08.1
- Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF).
 Am Heart J. 2007;154(2):277.e1-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.05.001.
- Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Diabetes Care. 2017;40(5):671-8. doi:10.2337/dc16-2016.
- Siedlecki Ł, Szyguła-Jurkiewicz B, Pyka Ł, et al. Clinical features, management and mortality in diabetic and non-diabetic patients with heart failure — observations from the COMMIT-HF registry. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2017;14(3):170-4. doi:10.5114/ kitp.201770530
- 44. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. Kardiologiia. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21.
- Andersson C, Norgaard ML, Hansen PR, et al. Heart failure severity, as determined by loop diuretic dosages, predicts the risk of developing diabetes after myocardial infarction: a nationwide cohort study. Eur J Heart Fail. 2010;12(12):1333-8. doi:10.1093/eurjhf/hfq160.
- Guglin M, Lynch K, Krischer J. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus. Cardiology. 2014;129(2):84-92. doi:10.1159/000363282.
- Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) registry. J Am Coll Cardiol. 1993;22:146A-153A.
- Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. Circ Res. 2016;118(7):1151-69. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation. 2005;111(11):1448-54. doi:10.1161/01.CIB.0000158483.13093.9D.
- Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;35(3):537-44. doi:10.1016/ s0735-1097(99)00600-2.

- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. М: UP PRINT, 2019. p. 212. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: УП ПРИНТ, 2019. p. 212. doi:10.14341/DM221S1. ISBN 978-5-91487-136-6.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59. doi:10.1056/ NEJMoa0802743.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129-39. doi:10.1056/ NF.IMpa0808431
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NE.IMpa0802987
- Heller SR, ADVANCE Collaborative Group. A summary of the ADVANCE Trial. Diabetes Care. 2009;32(Suppl 2):S357-61. doi:10.2337/dc09-S339.
- Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Heart Lung Circ. 2011;20(10):647-54. doi:10.1016/j.hlc.2010.07.013.
- Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient metaanalysis. Am Heart J. 2011;162:938-948. doi:10.1016/j.ahi.2011.07.030.
- Bowes CD, Lien LF, Butler J. Assessment of Heart Failure in Diabetes Cardiovascular Outcomes Trials: Is What We Are Currently Capturing Adequate? Curr Diab Rep. 2019;19(7):39. doi:10.1007/s11892-019-1154-1.
- Vijayakumar S, Vaduganathan M, Butler J. Glucose-Lowering Therapies and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanistic Links, Clinical Data, and Future Directions. Circulation. 2018;137(10):1060-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032099.
- Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. Kardiologiia. 2018;58(1):53-65.
 (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Влияние сахароснижающих препаратов на прогноз сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы. Кардиология. 2018;58(1):53-65. doi:10.18087/cardio.2018.1.10082.
- Galstyan GR, Gilyarov MY. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycemic drug therapy. Diabetes mellitus. 2016;19(3):229-36. (In Russ.) Галстян Г.Р., Гиляров М.Ю. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии. Сахарный диабет. 2016;19(3):229-36. doi:10.14341/DM2003451-57.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31-9. doi:10.1016/ S0140-6736(18)32590-X.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067-76. doi:10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/ NEJMoa1307684.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/ NEJMoa1509225.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/ NEJMoa1607141.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/ NEJMoa1504720.
- Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2018;138(5):458-68. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi ES, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int. 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/ i.kint.2017.12.027.
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 2017;136(17):1643-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117030012.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.

- Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(10):566-92. doi:10.1038/ prendo.2016.86
- Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, et al. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. Heart Fail Rev. 2018;23(3):419-37. doi:10.1007/s10741-017-9665-9.
- Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. J Cardiol. 2018;71(5):471-76. doi:10.1016/j.jjcc.2017.12.004.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S90-S102. doi:10.2337/dc19-S009.
- Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(1):11-3. doi:10.2337/dci17-0052
- 81. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Ponikowski P., Voors A., Anker S., и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Strauss MH, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Can J Diabetes. 2018;42(2):124-9. doi:10.1016/j.jcjd.2017.09.011.
- Lam PH, Dooley DJ, Fonarow GC, et al. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. Eur J Heart Fail. 2018;20(2):359-69. doi:10.1002/ejhf.937.
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. JAMA Intern Med. 2014;174(5):773-85. doi:10.1001/jamainternmed.2014.348.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. Circ Heart Fail. 2016;9(1). doi:10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
- Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):333-40. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/ NE.IM198706043162301.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction — Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med. 1992;327:669-77. doi:10.1056/ NE.JM199209033271001.
- Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. Survival and Ventricular Enlargement Study. Eur Heart J. 1994;15 Suppl B:2-8: discussion 26-30. doi:10.1093/eurhearti/15.suppl b.2.
- Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Am J Cardiol. 1996;77(11):1017-20. doi:10.1016/S0002-9149(97)89163-1.
- Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. Eur Heart J. 2000;21(23):1967-78. doi:10.1053/ euhi.2000.2311.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667-75. doi:10.1056/NEJMoa010713.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensinconverting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003;362(9386):767-71. doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, doubleblind trial. Lancet. 2009;374(9704):1840-8. doi:10.1016/S0140-6736(09)61913-9.

- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001-7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
- Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001;3(4):469-79. doi:10.1016/S1388-9842(01)00174-X.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation. 2002;106:2194-9. doi:10.1161/01. CIB 000003565372855 BF
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26(3):215-25. doi:10.1093/eurhearti/ehi115.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med. 1999;341:709-17. doi:10.1056/ NEJM199909023411001.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. Can J Diabetes. 2018;42 Suppl 1:S196-S200. doi:10.1016/j. icid.2017.10.026.
- 103. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). Heart. 2007;93:968-73. doi:10.1136/ hrt.2006.092379
- Merrill J, Dungan KM. Beta-Blocker Usage and Hypoglycemia in Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes. 2018;67(Supplement 1). doi:10.2337/db18-382-P.
- 105. Casiglia E, Tikhonoff V. Long-Standing Problem of β-Blocker-Elicited Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. Hypertension. 2017;70(1):42-3. doi:10.1161/ HYPERTENSIONAHA.117.09378.
- 106. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail. 2019;21(5):665-75. doi:10.1002/eihf.1432.
- 107. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2019 Jul 15. doi:10.1002/ejhf.1548. [Epub ahead of print]
- 108. McMurray JJV. DAPA HF The Dapagliflozin And Prevention Of Adverse-outcomes In Heart Failure Trial: ESC Congress 2019. https://esc365.escardio.org/Congress/ ESC-CONGRESS-2019/Hot-Line-Session-1/204417-dapa-hf-the-dapagliflozin-andprevention-of-adverse-outcomes-in-heart-failure-trial#slide (11 September 2019)
- 109. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, et al. Role of spironolactone in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. Ann Transl Med. 2018;6(23):461. doi:10.21037/ atm.2018.1116.
- 111. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362(9386):777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006;27:2338-45. doi:10.1093/eurheartj/ ehl250.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008;359:2456-67. doi:10.1056/ NEJMoa0805450.
- 114. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009;53:2150-8. doi:10.1016/i.iacc.2009.02.046.
- 115. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
- 116. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 1. doi:10.1056/ NEJMoa1908655. [Epub ahead of print].

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-112-121 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Современная тактика лечения больных с ишемической болезнью сердца: принцип дополнительности в терапии и новые представления о ее роли и компонентах

Гиляревский С. $P.^{1}$, Голшмид М. $B.^{1}$, Кузьмина И. $M.^{2}$

В статье рассматриваются современные представления о роли механической реваскуляризации миокарда и лекарственной противоишемической терапии в лечении больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС). Приводятся современные данные о сравнительной эффективности противоишемических препаратов, которые стали основанием для разработки концепции "бриллиантового подхода" к лечению больных со стабильным течением ИБС, которая предлагается вместо стандартной тактики с использованием иерархического подхода к выбору противоишемических средств. Рассматриваются особенности применения противоишемических препаратов в определенных клинических ситуациях, у больных с наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями или осложнениями ИБС, а также при вариантах ИБС, в развитии которых играют роль специфические патофизиологические звенья.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тактика лечения, механическая реваскуляризация.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минэдрава России, Москва; ²НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия.

Гиляревский С.Р.* — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Голшмид М.В. — к.м.н., доцент

кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-9865-4998, Кузьмина И. М. — к.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-9458-7305.

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

АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, $3\Pi A$ — заболевания периферических артерий, VBC — ишемическая болезнь сердца, VBC — ишемическая болезнь сердца, VBC — ишемическая болезнь сердца, VBC — инфаркт миокарда, VBC — коронарные артерии, VBC — оптимальная лекарственная терапия, VBC — рандомизированное клиническое исследование, VBC — сахарный диабет, VBC — сердечно-сосудистые заболевания, VBC — фибрилляция предсердий, VBC — фракционный резерв кровотока, VBC — хроническая болезнь почек, VBC — хроническая обструктивная болезнь легких, VBC — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 10.10.2019 Рецензия получена 26.10.2019 Принята к публикации 31.10.2019



Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Современная тактика лечения больных с ишемической болезнью сердца: принцип дополнительности в терапии и новые представления о ее роли и компонентах. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):112–121 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-112-121

Modern strategy of treating patients with coronary artery disease: complementarity principle in therapy and new ideas about its role and components

Gilyarevskiy S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M.²

The article discusses modern ideas about the role of mechanical revascularization and anti-ischemic therapy in the treatment of patients with stable coronary heart disease (CAD). Modern data on the comparative effectiveness of anti-ischemic drugs are presented, which became the basis for the development of "diamond approach" in the treatment of stable CAD. It is proposed instead of standard tactics using a hierarchical approach to the choice of anti-ischemic drugs. The features of the anti-ischemic drugs use in certain clinical situations, in patients with the most common comorbidities or complications of CAD, as well as in CAD variants, in the development of which specific pathophysiological elements play a role, are considered.

Key words: coronary artery disease, treatment strategy, mechanical revascularization.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Gilyarevskiy S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848, Golshmid M.V. ORCID: 0000-0002-9865-4998, Kuzmina I. M. ORCID: 0000-0001-9458-7305.

Received: 14.10.2019 Revision Received: 26.10.2019 Accepted: 15.11.2019

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Modern strategy of treating patients with coronary artery disease: complementarity principle in therapy and new ideas about its role and components. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):112–121. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-112-121

Роль чрескожных вмешательств на коронарных артериях и лекарственной терапии в современном лечении больных со стабильным течением ишемической болезни сердца

В течение многих лет продолжались попытки противопоставления лекарственной противоишемической терапии и методов механической реваскуляризации миокарда, коронарного шунтирования и, особенно, чрескожных вмешательств коронарных артерий (ЧВКА) со стентированием коронарных артерий (КА). К настоящему моменту накопилось достаточно много данных, которые позволяют предположить бесплодность таких попыток и обоснованность подхода, при котором противоишемическая терапия и методы механической реваскуляризации дополняют друг друга. Попробуем остановиться подробнее на научных основаниях такой точки зрения.

Напомним, что первые сомнения в эффективности выполнения ЧВКА для улучшения прогноза больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и значимым стенозом КА, выраженность которого оценивалась лишь визуально, были получены в ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [1]. Авторы такого исследования сделали вывод о том, что тактика начального лечения больных со стабильным течением ИБС, основанная на выполнении ЧВКА в дополнение к оптимальной лекарственной терапии (ОЛТ), по сравнению с ее изолированным применением не приводит к снижению риска смерти, а также частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и других тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Очевидно, что сделанные авторами выводы нельзя считать обоснованными в связи с явными методологическими недостатками исследования. Так, нельзя исключить, что у многих больных, включенных в исследование COURAGE, несмотря на визуальные признаки стенозирования КА до 70% и более, на самом деле стенозы КА не были гемодинамически значимыми. Выполнение ЧВКА в участках КА, стеноз которых не приводит к развитию ишемии, неэффективно [2], а возможно, даже вредно [3]. Тщательное выявление стенозированных участков КА, которые обусловливают развитие ишемии, считается важным для получения наибольших преимуществ реваскуляризации у больных со стабильным течением ИБС.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) представляет собой индекс, основанный на результатах измерения давления с помощью специальных электронных датчиков, располагающихся на проводниковом катетере, в ходе выполнения коронарографии; с помощью этого индекса оценивают возможность развития ишемии миокарда за счет стеноза определенного

участка КА [4-7]. Эффективность выполнения ЧВКА с учетом оценки ФРК по сравнению с ЧВКА, основанной только на результатах коронарографии, подтверждена надежными клиническими данными [2, 3, 7-10].

В ходе выполнения исследования FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) [11], по сравнительной оценке эффективности ЧВКА по сравнению с ОЛТ у больных со стабильным течением ИБС и гемодинамически значимым стенозом КА были преодолены методологические недостатки исследования COURAGE. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что у больных со стабильным течением ИБС выполнение ЧВКА с учетом оценки ФРК при использовании стентов с лекарственным покрытием в сочетании с ОЛТ будет более эффективно, чем изолированная ОЛТ, для снижения общей смертности, а также частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или незапланированных госпитализаций, сопровождающихся выполнением неотложной реваскуляризации. Результаты исследования FAME 2 свидетельствовали только о том, что у больных со стабильным течением ИБС и функционально значимым стенозом КА выполнение ЧВКА с учетом ФРК в сочетании с ОЛТ по сравнению с изолированной ОЛТ приводит к уменьшению потребности в выполнении неотложной реваскуляризации в отсутствие влияния на смертность или частоту развития ИМ. Кроме того, нельзя не отметить, что исследование должно было иметь достаточную статистическую мощность для выявления преимуществ ЧВКА с учетом ФРК по сравнению с изолированной ОЛТ по влиянию на основной показатель в течение 2 лет. Однако в исследование было включено лишь 888 больных по сравнению с предполагаемыми 1632 больными в связи с получением данных о снижении основного показателя, но очевидно, что уменьшение объема выборки снижает обоснованность полученных данных.

Наконец, важные данные о роли противоишемической терапии в лечении больного со стабильным течением стенокардии были получены в исследовании ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) [12]. Следует, однако, отметить, что вывод, сделанный авторами в первой публикации, посвященной результатам исследования, скорее, стал поддельной новостью. Вывод был сформулирован таким образом: у больных с выраженным стенозом коронарной артерии и стенокардией, по поводу которой применялась лекарственная терапия, выполнение ЧВКА не приводит к увеличению продолжительности переносимости нагрузки по сравнению с эффектом имитации ЧВКА. Однако очевидно, что выбор критерия оценки, основанного прежде всего на субъективном восприятии переносимости нагрузки, не допускал обоснованного и полного сравнения эффектов консервативной и инвазивной тактики лечения. Кроме того, в этом исследовании были выявлены и другие определенные методологические недостатки, снижающие ценность полученных выводов. В частности, из группы ЧВКА выбыл только 1 из 104 больных, в то время как из группы ОЛТ 8 из 95 больных [13]. Частота стеноза в устье или проксимальном участке передней межжелудочковой КА или правой КА в группе ЧВКА и группе ОЛТ достигала 53 и 36%, соответственно. Нельзя также не отметить, что отсутствие доказательства преимущества не означает равенства эффекта в исследовании с недостаточной статистической мощностью.

Больший интерес и значимость имеют результаты дополнительного анализа данных об участниках исследования ORBITA, которые были позднее опубликованы в журнале Circulation [14]. Результаты такого анализа свидетельствовали о том, что у больных со стабильной стенокардией и тяжелым поражением одной КА более отчетливый эффект ЧВКА по сравнению с имитацией вмешательства (плацебо) отмечался по влиянию на нарушением локальной сократимости при пробе с добутамином и оценкой с помощью эхокардиографии и по показателю отсутствия стенокардии, но не по изменению продолжительности переносимости нагрузки на тредмиле (т.е. по влиянию на основной показатель). Более того, чем меньше были показатель ФРК или показатель мгновенной оценки перепада давления в области стеноза KA (instantaneous wave-free ratio), тем более выраженным было улучшение показателей стресс-эхокардиографии за счет выполнения ЧВКА. То есть, другими словами, преимущества ЧВКА по сравнению с ОЛТ состояли только в уменьшении выраженности ишемии миокарда, в отсутствие преимуществ по влиянию на показатели, в которых учитывались определенные характеристики стенокардии, т.е. на субъективные проявления ИБС.

В настоящее время продолжается РКИ ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) [15], в которое включены 5179 больных со стабильным течением ИБС. Это наиболее крупное исследование по сравнительной оценке эффективности стандартной инвазивной тактики в сочетании с ОЛТ и изолированной ОЛТ. Однако изменение оцениваемых клинических исходов, в частности изменение основного показателя с комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ на комбинированный показатель, состоящий из пяти компонентов, включая частоту остановки кровообращения с успешной реанимацией, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности снижает вероятность получения обоснованной информации о влиянии механической реваскуляризации на прогноз. Таким образом, можно предполагать, что в целом результаты исследования ISCHEMIA принципиально не будут отличаться от результатов исследования FAME 2 и не повлияют существенно на тактику лечения больных со стабильным течением ИБС.

Наконец, интерес представляет начатое недавно РКИ ORBITA-2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03742050), двойное слепое РКИ по сравнительной оценке эффектов ЧВКА по сравнению с его имитацией (плацебо) в отсутствие применения базовой противоишемической терапии. Предполагаемая продолжительность наблюдения достигает 12 мес., а окончание исследования планируется в 2022г.

Таким образом, противопоставление лекарственной противоишемической терапии и механической реваскуляризации миокарда представляется недостаточно обоснованным; каждое из вмешательств имеет свою точку приложения и такие вмешательства во многих случаях дополняют друг друга. Каковы же современные представления об эффективности применения противоишемической лекарственной терапии и о доказательной базе их использования? Далее остановимся подробнее на таких вопросах.

Краткая история применения средств для лечения стенокардии

Первым эффективным средством для лечения стенокардии стал амилнитрат, сообщение о применении которого было опубликовано в 1867г [16], а в 1879г были опубликованы данные о преимуществах применения нитроглицерина [17]. Однако до 1964г, когда в клиническую практику был внедрен первый β-блокатор пропранолол, не было сообщений о внедрении в практику противоишемических средств для длительного лечения больных со стабильным течением стенокардии [18]. Об эффектах антагонистов кальция (АК) стало известно в 1964г [19], но препараты, относящиеся к такому классу, были внедрены в клиническую практику для лечения стенокардии лишь в 1975г [20]. Примерно в это же время в качестве терапии для длительного лечения начали использовать длительно действующие нитраты в виде изосорбида динитрата [21], созданные до этого препараты, относящиеся к такому классу, не получили широкого распространения из-за быстрого развития толерантности [22]. В последующем в клиническую практику были внедрены модуляторы метаболизма (триметазидин) [23]; препарат, приводящий к зависимому от аденозинтрифосфата открытию калиевых каналов (никорандил) [24]; ингибитор $I_{\mathfrak{s}}$ каналов (ивабрадин) [25] и блокатор поздних натриевых каналов (ранолазин) [26].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, препараты, применяемые для

уменьшения клинических проявлений стенокардии, классифицируются как препараты 1-го ряда (β-блокаторы, АК с применением короткодействующих нитратов при необходимости) и препараты 2-го ряда (длительно действующие нитраты, никорандил, ивабрадин, триметазидин и ранолазин). Причем препараты 2-го ряда рекомендуют использовать как препараты резерва при непереносимости или противопоказаниях к применению препаратов 1-го ряда или при недостаточной эффективности [27]. Однако такое разделение противоишемических препаратов на препараты 1-го и 2-го ряда, по мнению экспертов, представляется достаточно условным в связи с отсутствием обоснованных доказательных данных о преимуществах препаратов, относящихся к препаратам 1-го ряда по сравнению с препаратами, относящимися к средствам 2-го ряда.

Сравнительная эффективность современных противоишемических средств

В ходе выполнения метаанализа Ferrari R, et al. [28] попытались ответить на вопрос о различиях современных противоишемических препаратов по противоишемическому действию. В базах данных MEDLINE и EMBASE выполняли поиск статей, опубликованных на английском языке, с результатами исследований по оценке эффективности лечения стенокардии у больных со стабильным течением коронарной болезни сердца. В анализ включали двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования с параллельными группами, в которых оценивали эффекты применения двух противоишемических средств, в которые было включено не менее 100 больных (по 50 больных в каждой группе), которых наблюдали в течение не менее одной недели. В анализ не включали исследования, в ходе выполнения которых сравнивали эффективность препаратов, относящихся к одному классу. В качестве критерия оценки учитывали влияние применения препаратов на основной показатель переносимости физической нагрузки по данным нагрузочных тестов. Если в исследовании использовался комбинированный основной показатель, то в ходе выполнения анализа учитывали только продолжительность переносимости физической нагрузки.

Было найдено 72 РКИ по сравнительной оценке двух антиангинальных препаратов, которые были опубликованы с 1964г и в целом включали 7034 больных. В целом критериям включения удовлетворяли 13 РКИ [29-41], в 9 из которых было включено от 100 до 300 больных (>50 больных в каждой группе). В остальные 4 РКИ было включено >300 больных (>150 больных в каждую группу) [33, 38, 39, 41].

В ходе выполнения таких исследований сравнивали влияние на основной показатель приема β-блокаторов и противоишемических средств, отно-

сящихся к другим классам; АК и противоишемических средств, относящихся к другим классам, а также длительно действующих нитратов и противоишемических средств, относящихся к другим классам. В 9 РКИ, включавших от 100 до 300 больных в целом, изучали эффекты препаратов у 1611 больных [29-32, 34-37, 40]. Только в ходе выполнения одного РКИ было отмечено преимущество приема метопролола по сравнению с приемом нифедипина по влиянию на основной показатель (продолжительность периода до снижения сегмента ST от изоэлектрической линии на 1 мм), но в отсутствие увеличения общей продолжительности переносимости нагрузки [31]. Таким образом, результаты ни одного из исследований не указывали на преимущества приема противоишемического препарата, относящегося к одному классу, по сравнению с приемом противоишемического препарата, относящегося к другому классу, по влиянию на общую продолжительность переносимости физической нагрузки.

В четырёх РКИ, включавших >300 больных, эффекты исследуемых препаратов в целом изучали у 2818 больных. Однако и при анализе таких РКИ ни в одном случае не были отмечены преимущества приема одного противоишемического препарата по сравнению с другим (в таких исследованиях изучали эффекты приема β -блокаторов, АК и ингибиторов I_f каналов). Причем в 3 из этих РКИ были сходные результаты для сравниваемых препаратов и в 1 РКИ почти сходное улучшение в переносимости физической нагрузки [33, 38, 41]. Причем следует отметить, что большинство РКИ, включенных в мета-анализ, были выполнены до 2010г [41].

Таким образом, сделан вывод об ограниченности современных доказательных данных об эффективности применения противоишемических препаратов. Имеется мало данных о том, что препараты, относящиеся к одному классу противоишемических препаратов, имеют преимущества перед препаратами, относящимися к другому классу. Причем авторы метаанализа считают, что современные клинические рекомендации по выбору определенной тактики противоишемической терапии основаны не столько на научных данных, сколько на сложившихся представлениях экспертов [28]. Кроме того, авторы метаанализа на основании полученных в ходе выполнения данных предложили новый алгоритм выбора противоишемической терапии, который был назван ими "бриллиантовый подход" [42]. Далее будут представлены основные принципы такого подхода.

"Бриллиантовый подход" к выбору противоишемической терапии у больных со стабильным течением ИБС

Группа экспертов, проанализировав имеющиеся доказательные данные об эффектах противоишеми-

ческих препаратов, предложили более свободный алгоритм выбора препаратов для лечения больного с ишемией миокарда и стабильным течением ИБС [42, 43]. "Бриллиантовый подход" к выбору терапии подразумевает выбор определенных противоишемических средств или состава комбинированной противоишемической терапии с учетом индивидуальных характеристик больного, а не формального деления таких препаратов на средства 1-го или 2-го ряда, т.е. деления, не имеющего научных оснований. Было достигнуто согласованное мнение экспертов о большей приемлемости использования "бриллиантового подхода" по сравнению с современными клиническими рекомендациями при выборе врачами оптимального индивидуального режима противоишемической терапии, как в виде монотерапии, так и в виде сочетанного применения таких средств.

Таким образом, в соответствии с "бриллиантовым подходом" к выбору противоишемической терапии, назначение определенных препаратов зависит от специфических патофизиологических звеньев развития ИБС у конкретного больного, а также от наличия у него определенных сопутствующих заболеваний.

Рассмотрим определенные клинические ситуации или определенные механизмы развития стенокардии, от которых будет зависеть выбор противоишемических препаратов в соответствии с "бриллиантовым подходом".

Частота сердечных сокращений

Назначение препаратов, уменьшающих частоту сердечных сокращений (ЧСС), таких как β-блокаторы, недигидропиридиновые АК (дилтиазем и верапамил), а также ивабрадин, будет предпочтительной тактикой при ЧСС >70 уд./мин. Добавление ивабрадина к терапии β-блокатором будет эффективным и безопасным, если ЧСС сохраняется на уровне 70 уд./мин или более [44], но сочетанный прием ивабрадина с дилтиаземом или верапамилом однозначно противопоказан [45]. Применение препаратов с сосудорасширяющим действием, таких как дигидропиридиновые АК и нитраты, менее предпочтительны в таких случаях, так как их прием может привести к увеличению ЧСС. При необходимости возможно сочетание с другими противоишемическими средствами. Однако сочетанный прием β-блокаторов и дилтиазема или верапамила не рекомендуется из-за риска развития атриовентрикулярной блокады высокой степени. В настоящее время отсутствует согласованное мнение об оптимальной целевой ЧСС. В соответствии с мнением экспертов Европейского медицинского агентства, препараты, снижающие ЧСС следует назначать при ЧСС >70 уд./мин, но дозу таких препаратов следует уменьшать, если ЧСС снижается <50-55 уд./мин.

При низкой ЧСС (в диапазоне от 50 уд./мин и менее до 55 уд./мин), препараты, снижающие ЧСС,

однозначно противопоказаны. Предпочтительным противоишемическим препаратом в таких случаях будут дигидропиридиновые АК, нитраты и/или никорандил, так как прием таких средств может повышать ЧСС за счет рефлекторного повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кроме того, можно учитывать применение таких противоишемических препаратов, как ранолазин и триметазидин.

Артериальная гипертония

При артериальной гипертонии сочетанный прием β-блокаторов и дигидропиридиновых АК считается предпочтительной тактикой противоишемической терапии. По мнению авторов согласованного мнения, у больных с ИБС не следует снижать артериальное давление (АД) до уровня <130/80 мм рт.ст., так как имеются данные о Ј-образной зависимости между уровнем АД, прогнозом больных с ИБС и артериальной гипертонией [46]. Кроме того, эксперты, предложившие "бриллиантовый подход", не считают обоснованным снижать АД до более низкого уровня даже у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

Артериальная гипотония

Такие препараты, как АК, нитраты и β-блокаторы, прием которых может приводить с существенному снижению АД, не должны применяться у больных стенокардией и низким уровнем АД, так как это может привести к ухудшению перфузии миокарда. Отсутствуют определенные пороговые уровни АД, которые бы однозначно указывали на чрезмерно высокое или чрезмерно низкое АД у больного с ИБС. Однако, учитывая имеющиеся данные, можно предполагать, что обоснованным пороговым уровнем АД может быть уровень систолического и диастолического АД 130 и 80 мм рт.ст., соответственно [46]. У больных с низким уровнем АД использование ивабрадина (при исходно повышенной ЧСС), ранолазина или триметазидина будет предпочтительным.

Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность

При стенокардии у больных с систолической дисфункцией левого желудочка как при наличии клинически явной сердечной недостаточности, так и в ее отсутствие, в соответствии с большим числом доказательств, показан прием β-блокаторов, который может также уменьшить тяжесть стенокардии и эффективен для снижения смертности и частота развития осложнений в таких случаях [47, 48]. Такие преимущества, вероятно, непосредственно связаны со снижением ЧСС за счет применения β-блокаторов. Если ЧСС остается повышенной (>70 уд./мин), несмотря на прием оптимальной дозы β-блокатора, при сохранении синусового ритма следует учитывать добавле-

ние ивабрадина. Результаты исследования SHIFT [49] свидетельствовали о том, что снижение ЧСС за счет применения ивабрадина приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Причем сходные преимущества добавления ивабрадина были отмечены и в подгруппе больных с хронической стабильной стенокардией [50]. Применение верапамила и дилтиазема в такой ситуации следует избегать, так как прием таких препаратов может привести к дальнейшему ухудшению функции левого желудочка. Наконец, следует отметить, что результаты метаанализа небольших РКИ свидетельствовали о преимуществах приема триметазидина в дополнение к стандартной терапии у больных с систолической дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью [51].

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) может усиливать клинические проявления стенокардии за счет повышения ЧСС. Следовательно, применение β-блокаторов или недигидропиридиновых АК должны быть предпочтительной терапией в таких случаях. В то же время, прием ивабрадина, селективного блокатора І каналов будет неэффективен при $\Phi\Pi$, и, более того, может даже увеличивать частоту развития аритмии. Так, по данным метаанализа, прием ивабрадина по сравнению с плацебо увеличивал на 15% относительный риск развития ФП [52]. В ходе выполнения исследования SIGNIFY прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался более высокой частотой развития $\Phi\Pi$, которая составляла 5,3 и 3,8%, соответственно. В связи с этим применение ивабрадина у больных со стабильным течением стенокардии противопоказано. Приема дигидропиридиновых АК и нитратов или никорандила также следует избегать в такой ситуации, так как их применение может приводить к дальнейшему увеличению ЧСС, в то время как другие противоишемические препараты можно добавлять к β-блокаторам для уменьшения выраженности клинических проявлений стенокардии. Причем, добавление ранолазина в таких случаях может быть обосновано, так как имеются данные о возможности профилактики развития суправентрикулярных аритмий и $\Phi\Pi$ за счет его использования [53, 54].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) часто связан с развитием атеросклероза КА и ранее считался эквивалентом ИБС. Обычно у больных с ИБС и сопутствующим СД имеется более выраженная ишемия миокарда, как с клиническими проявлениями, так и в ее отсутствие. При лечении хронической стабильной стенокардии у таких больных предпочтительно назначение препа-

ратов, оказывающих положительное влияние на метаболические показатели, или, по крайней мере, не влияющие на них. Теоретически триметазидин должен оказывать положительное влияние на такие показатели за счет улучшения утилизации глюкозы в условиях ишемии миокарда. Кроме того, в ходе выполнения двойного слепого РКИ, включавшего больных с кардиомиопатией неишемической природы, было отмечено повышение чувствительности к инсулину и уменьшение концентрации глюкозы в крови [55]. Для ранолазина также были получены данные о положительном влиянии на метаболические показатели, в частности, на уровень гликированного гемоглобина [56] у больных со стабильным течением стенокардии и СД 2 типа в ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

В течение многих лет считалось, что применение β-блокаторов способствует развитию СД и препятствует снижению уровня глюкозы в крови. По этой причине применение β-блокаторов старались избегать у больных с СД и хронической стабильной стенокардией. Однако β-блокаторы с сосудорасширяющим действием, карведилол и небиволол, могут улучшать чувствительность к инсулину, в целом не оказывая отрицательного влияния на уровень глюкозы в крови [57]. Препараты, относящиеся к других классам, могут использоваться для уменьшения выраженности ишемии миокарда у больных с СД.

Хроническая болезнь почек

Сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП) относится к факторам риска развития осложнений ИБС и частым сопутствующим заболеванием, которые могут влиять на выбор терапии. К сожалению, тактика лечения больных, относящихся к такой группе, изучена недостаточно, так как обычно ХБП была критерием исключения из исследований. Можно тем не менее отметить, что ранолазин и триметазидин не следует применять при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Кроме того, ранолазин характеризуется интенсивным метаболизмом в печени с помощью ферментов семейства цитохрома Р450 и экскретируется преимущественно почками. У больных с умеренным нарушением функции печени или почек концентрация ранолазина в крови повышается на 50-60% [58]. Сходные ограничения имеются и для триметазидина. Следовательно, триметазидин и ранолазин не следует применять у больных со стабильным течением стенокардии и ХБС. Ограничений для применения других противоишемических препаратов нет.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) нередко встречается у больных с ИБС, так

как у таких заболеваний много общих факторов риска. Кроме того, в мире ХОБЛ относится к третьей по частоте причине смерти [59]. Результаты обсервационных исследований свидетельствовали о том, что у больных с ХОБЛ риск развития сердечной недостаточности и коронарной болезни сердца повышен в 3 и 2 раза, соответственно [59].

В течение многих лет применение β -блокаторов не рекомендовали у больных с ХОБЛ из-за опасений по поводу отрицательного влияния на функцию легких. Действительно, блокада β_2 -адренорецепторов может приводить к спазму бронхов и ухудшению функции легких. Имеющиеся данные позволяют предположить, что прием селективных β_1 -адреноблокаторов обычно хорошо переносится больными с ХОБЛ и может положительно влиять на выживаемость и даже парадоксально — на реактивность бронхов [60]. Учитывая высокую селективность к β_1 -адренорецепторам, бисопролол может считаться единственным β -блокатором, который не противопоказан у больных с ХОБЛ.

Однако сопутствующая бронхиальная астма считается абсолютным противопоказанием к назначению β-блокаторов, как и ХОБЛ с повышенной реактивностью бронхов. У таких больных при лечении хронической стабильной стенокардии в случае необходимости снижения ЧСС предпочтительным должно быть назначение ивабрадина, дилтиазема или верапамила. У больных с хронической стабильной стенокардией и сохраненной функцией желудочков предпочтительным считается применение АК или нитратов, так как прием β-блокаторов в таких случаях не будет каких-либо преимуществ по влиянию на прогноз. При наличии сопутствующей легочной артериальной гипертонии и дисфункции правого желудочка не рекомендуется применять недигидропиридиновые АК и неселективные β-блокаторы.

Заболевание периферических артерий

Перемежающаяся хромота, относящаяся к наиболее частым клиническим проявлениям заболевания периферических артерий (ЗПА), обусловленных атеросклерозом, часто сочетается с хронической стабильной стенокардией, особенно, у больных с СД [61]. Нередко перемежающаяся хромота, которая ограничивает переносимость физической нагрузки, маскирует клинические проявления хронической стабильной стенокардии. У больных с ЗПА и хронической стабильной стенокардией имеется повышенный риск смерти, следовательно, таким больным требуется более интенсивное лечение.

В качестве стандартной терапии в таких случаях применение β-блокаторов считалось обоснованным в связи с представлениями об их противоишемическом действии и эффективности, в том числе и при

сопутствующем ЗПА. Однако высказывались сомнения в обоснованности такой тактики из-за возможного отрицательного влияния приема β-блокаторов на гемодинамику, включая снижение минутного объема и блокирование адренорецепторов, которые уравновешивают эффекты стимуляции α-адренорецепторов, что приводит к сужению сосудов [61, 62]. В 2013г эксперты Британской медицинской ассоциации сделали заключение о противопоказаниях к применению β-блокаторов у больных с тяжелым ЗПА [63]. С другой стороны, в том же году результаты систематического обзора, выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества, не указывали на убедительные данные об обоснованности отказа от применения β-блокаторов у больных с ЗПА [64]. Учитывая ограниченность надежных и современных данных, авторы согласованного мнения, предлагающего использование "бриллиантового подхода" считают обоснованным избегать применения β-блокаторов или применять их с осторожностью у больных с хронической стабильной стенокардией и ЗПА [42]. Следует также отметить, что в случае критической ишемии конечностей следует избегать назначения АК и нитратов, так как снижение АД в таком случае может оказывать отрицательное действие. В такой ситуации предпочтительным считается прием противоишемических препаратов, относящихся к другим классам, т.е. ивабрадина, ранолазина или триметазидина).

Нарушения атриовентрикулярной проводимости

У больных с хронической стабильной стенокардией часто имеются нарушения атриовентрикулярной проводимости различной степени. Прием β-блокаторов и недигидропиридиновых АК приводит к замедлению атриовентрикулярного проведения и даже может обусловливать развитие полной атриовентрикулярной блокады и межжелудочковой диссинхронии [42]. Следовательно, у больных с атриовентрикулярной блокадой II степени применение β-блокаторов абсолютно противопоказано. Для уменьшения симптомов стенокардии в таких случаях предпочтение следует отдавать препаратам, относящихся к другим классам.

Гипертиреоз

Гипертиреоз характеризуется повышенным синтезом и секрецией тиреоидных гормонов в щитовидной железе. Хорошо известно о связи между гипертиреозом и патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы. У больных с гипертиреозом в 3 раза увеличивается риск развития ФП и в последующем сердечной недостаточности [65]. Тиреоидные гормоны могут непосредственно влиять на факторы, от которых зависит потребление миокардом кислорода, что у больных с коронарной болезнью сердца

и даже при неизмененных KA (по данным ангиографиии) может обусловливать развитие хронической стабильной стенокардии. Повышенная концентрация тиреоидных гормонов может приводить к спазму KA [66]. Предпочтительным в таких случаях считают прием неселективного β-блокатора (пропранолола) или дилтиазема, верапамила или ивабрадина в случае наличия противопоказаний к применению β-блокаторов. Прием вазодилататоров считается нецелесообразным из-за увеличения риска развития рефлекторной тахикардии.

Вазоспастическая стенокардия

При таком варианте стенокардии предпочтения отдают применению АК и длительно действующим нитратам. Прием любых АК может предотвратить развитие спазма КА примерно у 90% больных. Несмотря на эффективность применения длительно действующих нитратов, рекомендуется интермиттирующий прием с целью профилактики толерантности к нитратам. Применение β-блокаторов противопоказано, так как они могут предрасполагать к спазму КА за счет блокирования β-адренорецепторов, которые уравновешивают эффекты стимуляции α-адренорецепторов, что нивелирует сосудорасширяющее действие стимуляции β-адренорецепторов. У больных с устойчивой к лечению стенокардии можно попытаться применить высокую дозу АК. В отдельных случаях в отсутствие ответной реакции на прием большой дозы АК может быть эффективна симпатэктомия [67].

Микрососудистая стенокардия

Отсутствуют доказательства эффективности применения препаратов, относящихся к определенному классу, для лечения больных с микрососудистой стенокардией. Возможно, это обусловлено ограниченными данными о причинах и патофизиологических звеньях развития такой стенокардии, а также вариабельностью ответной реакции на терапию в таких случаях. В течение многих лет в качестве стандартной терапии в таких случаях рекомендовали прием β-блокаторов, АК и нитратов, несмотря на то что примерно у 30% больных сохраняются приступы и на фоне терапии. Тем не менее, прием β-блокаторов может считаться предпочтительным при наличии признаков повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [27]. Предполагалось, что прием ранолазина может уменьшать компрессию микрососудов сердца [68] и улучшать ауторегуляцию коронарного сосудов [69]. Однако в ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного РКИ, включавшего женщин со стенокардией напряжения при отсутствии обструктивного поражения КА, прием ранолазина в целом не приводил к статистически значимому противоишемическому эффекту, за исключением отдельных больных со сниженным резервом коронарного кровотока [70].

Имеются данные о том, что прием ивабрадина может улучшить коллатеральное кровообращение и резерв коронарного кровотока у больных с микрососудистой стенокардией [71, 72]. Причем применение ивабрадина было более эффективно по сравнению с приемом бисопролола, несмотря на сходное снижение ЧСС [72]. Следовательно, еще предстоит уточнить оптимальные подходы к противоишемической терапии у больных с микрососудистой стенокардией, и пока такая терапия остается в значительной степени эмпирической. Снижение ЧСС за счет приема β-блокаторов, дилтиазема, верапамила или ивабрадина можно учитывать, так как такая терапия приведет к увеличению продолжительности диастолы и улучшению перфузии миокарда. Полезным также может быть назначение ранолазина или триметазидина.

Причем имеются доказательства эффективности применения триметазидина у пациентов с микрососудистой стенокардией [73]. В ходе выполнения открытого РКИ, включавшего 60 пациентов с микрососудистой стенокардией, прием триметазидина не только приводил к более выраженному уменьшению симптомов стенокардии по сравнению со стандартной терапией, включавшей β-блокаторы и антагонисты кальция, но обусловливал улучшение перфузии миокарда и функции эндотелия, вероятно, за счет уменьшения концентрации эндотелина-1 в крови и уменьшения выраженности свободнорадикального окисления [74]. К очевидным преимуществам триметазилина следует отнести отсутствие лекарственных взаимодействий, что становится важным преимуществом в условиях полифармакотерапии у большинства больных с ИБС. Триметазидин не рекомендуют применять лишь у больных с паркинсонизмом и тяжелой почечной недостаточностью.

У больных со сниженным болевым порогом может быть обоснованным назначение антагонистов аденозина или препаратов, применяемых для лечения хронической боли, например, трициклического антидепрессанта имипрамина, а также другие подходы к терапии.

Заключение

Учитывая сходную эффективность противоишемических препаратов, а также ограниченный уровень доказательности и отсутствие данных о влиянии на выживаемость о вмешательствах, влияющих на ишемию миокарда у больных со стабильным течением ИБС, не представляется обоснованным выделять противоишемические препараты 1-го или 2-го ряда, а также противопоставлять инвазивную и консервативную тактику лечения ИБС. Более того, боль-

ные со стабильным течением ИБС и хронической стабильной стенокардий нередко имеют несколько сопутствующих заболеваний, а причина стенокардии может быть обусловлена разными патофизиологическими звеньями. Кроме того, некоторые препараты, например, триметазидин, имеют дополнительные свойства, которые могут полезны при наличии определенных сопутствующих заболеваний или определенных механизмах хронической стабильной стенокардии. В таких случаях "бриллиантовый подход"

к выбору терапии становится наиболее приемлемой тактикой для обеспечения оптимальной противоишемической терапии у широкого круга больных. Можно считать, что такой подход к лечению отражает "принцип дополнительности" в терапии больных с ИБС.

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

Литература/References

- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356:1503-16.
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. Circulation. 2001;103:2928-34.
- Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for quiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009;360:213-24.
- Pijls NHJ, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood f low by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation. 1993;87:1354-67.
- De Bruyne B, Pijls NHJ, Paulus WJ, et al. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. J Am Coll Cardiol. 1993;22:119-26.
- De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: validation with positron emission tomography. Circulation 1994;89:1013-22.
- Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. N Engl J Med. 1996;334:1703-8.
- Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. Circulation. 2009;120:1505-12.
- Muller O, Mangiacapra F, Ntalianis A, et al. Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:1175-82.
- Puymirat E, Peace A, Mangiacapra F, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:62-8.
- De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow ReserveGuided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2012;367:991-1001.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391;31-40.
- Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox K, Lüscher TF. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? Eur Heart J. 2018;39:963-5. doi:10.1093/eurheartj/ehx796.
- Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ, et al. Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio as Predictors of the Placebo-Controlled Response to Percutaneous Coronary Intervention in Stable Single-Vessel Coronary Artery Disease. Circulation. 2018;138:1780-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033801.
- International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial. [Accessed in 2018 March 4]. Available at https://www.ischemiatrial.org/
- 16. Lauder Brunton T. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. Lancet. 1867;90:97-8.
- 17. Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet. 1879;113;225-7.
- Srivastava SC, Dewar HA, Newell DJ. Double-blind trial of propranolol (Inderal) in angina of effort. Br Med J. 1964;2:724-5.
- Melville KI, Shister HE, Huq S. Iproveratril: experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action. Can Med Assoc J. 1964;90:761-70.
- 20. Fleckenstein A. History of calcium antagonists. Circ Res. 1983;52:13-6.
- Goldberg LPI. En studie over sorbiddinitratets karleffekt. (A study of the vascular effect of sorbide dinitrate). Nordisc Med. 1946;29:190-3.
- 22. Berlin R. Historical aspects of nitrate therapy. Drugs. 1987;33(Suppl 4):1-4.
- Mehrotra TN, Bassadone ET. Trimetazidine in the treatment of angina pectoris. Br J Oin Pract. 1967:21:553-4.
- Sakai K, Shiraki Y, Nabata H. Cardiovascular effects of a new coronary vasodilator N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (SG-75): comparison with nitroglycerin and diltiazem.) Cardiovasc Pharmacol. 1981;3:139-50.
- Vilaine JP. The discovery of the selective I(f) current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. Pharmacol Res. 2006;53:424-34.

- Jain D, Dasgupta P, Hughes LO, et al. Ranolazine (RS-43285): a preliminary study of a new anti-anginal agent with selective effect on ischemic myocardium. Eur J an Pharmacol. 1990;38:111-4.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management
 of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary
 artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013:34:2949-3003.
- Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. Eur Heart J. 2019;40:190-4. doi:10.1093/ eurhearti/ehy504.
- van der Does R, Eberhardt R, Derr I, Ehmer B. Efficacy and safety of carvedilol in comparison with nifedipine sustained-release in chronic stable angina. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;19:S122-S127.
- Guermonprez JL, Blin P, Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. Eur Heart J. 1993;14:30-4.
- Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1516-21.
- Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. J Clin Pharmacol. 1994;37:279-88.
- Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET).
 Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. Eur Heart J. 1996:17:96-103.
- Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA, et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. Eur J Clin Pharmacol. 1997;52:95-100.
- The SWAN study group. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study. J Clin Basic Cardiol. 1999;2:213-7.
- Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, et al. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. Clin Cardiol. 2000;23:763-70.
- Koylan N, Bilge AK, Adalet K, et al. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). Acta Cardiol. 2004;59:644-50.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005;26:2529-36.
- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. Drugs. 2007;67:393-405.
- Zhu WL, Shan YD, Guo JX, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. Circ J. 2007;71:826-33.
- Li Y, Jing L, Li Y, et al. The efficacy and safety of ivabradine hydrochloride versus atenolol in Chinese patients with chronic stable angina pectoris. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23:1183-91.
- Ferrari R, Camici PG, Crea F, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol. 2018;15:120-32. doi:10.1038/ nrcardio.2017;131.
- Pavasini R, Camici PG, Crea F, et al. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. Int J Cardiol. 2019;283:55-63. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.008.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2009;30:540-8. doi:10.1093/eurheartj/ehn571.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371:1091-9. doi:10.1056/NEJMoa1406430.

- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet. 2016;388:2142-52. doi:10.1016/S0149-6736(16)31326-5.
- Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am J Med. 2014;127:939-53. doi:10.1016/i.amjmed.2014.05.032.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. 2012;308:1340-9. doi:10.1001/jama.2012.12559.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart fail-ure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):847-9.
- Borer JS, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy Profile of Ivabradine in Patients with Heart Failure plus Angina Pectoris. Cardiology. 2017;136:138-44. doi:10.1159/000449243.
- Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart. 2011:97:278-86. doi:10.1136/hrt.2010.208751.
- Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2014;100:1506-10. doi:10.1136/heartinl-2014-305482.
- 53. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. Circulation. 2007;116:1647-52.
- Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, et al. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:1048-56. doi:10.1161/ CIRCEP115.002856
- Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2008;118(12):1250-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778019.
- Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1c} in patients with chronic angina and diabetes. Eur Heart J. 2006;27:42-8.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007;369(9557):201-7.
- Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. Clin Pharmacokinet. 2006;45(5):469-91.

- Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. BMC Pulm Med. 2012;12:26. doi:10.1186/1471-2466-12-26.
- Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010;170:880-87. doi:10.1001/archinternmed.2010.112.61.
- 62. George CF. Beta-receptor blocking agents. Prescribers J. 1974;14:93-8.
- Joint Formulary Committee. British National Formulary Vol. 65 (Pharmaceutical Press, 2013).
- Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease.
 Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD005508. doi:10.1002/14651858.CD005508.pub3.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-18. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- Masani ND, Northridge DB, Hall RJ. Severe coronary vasospasm associated with hyperthyroidism causing myocardial infarction. Br Heart J. 1995;74:700-1.
- Abbate A, Hamza M, Cassano AD, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. Int J Cardiol. 2012;161:e7-9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.006.
- Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. Int J Cardiol. 2015;181:376-81. doi:10.1016/j. ijcard.2014.12.055.
- Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. Echocardiography. 2015;32:516-21. doi:10.1111/echo.12674.
- Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. A randomized, placebo-controlled trial
 of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD):
 impact on angina and myocardial perfusion reserve. Eur Heart J. 2016;37:1504-13.
 doi:10.1093/eurhearti/ehv647.
- van der Hoeven NW, van Royen N. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease, another funny aspect of the funny channel? Heart. 2014;100:98-9. doi:10.1136/heartinl-2013-305045.
- Tagliamonte E, Cirillo T, Rigo F, et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived Coronary Flow Velocity Reserve in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Beyond the Heart Rate. Adv Ther. 2015;32:757-67. doi:10.1007/s12325-015-0237-x.
- Nalbantgil S, Altintig A, Hasan Y, et al. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina. Int J Angiol. 1999;8:40-3. doi:10.1007/BF01616842.
- Leonova IA, Boldueva S, Zakharova O, Gaykovaya L. Trimetazidine improves symptoms and reduces microvascular dysfunction in patients with microvascular angina. Eur Heart J. 2017;38:ehx501. P887. doi:10.1093/eurheartj/ehx501.P887.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-122-132 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы

Протасов К. В. Большедворская О. А.²

В обзоре на основе данных литературы последнего десятилетия, рекомендаций международных и национальных профессиональных сообществ обобшены сведения о повреждении миокарда после внесердечных хирургических операций (ПМВО). Отражен растущий интерес к этой междисциплинарной проблеме, вызванный широкой распространенностью и тесной ассоциацией ПМВО со смертностью в послеоперационном периоде. Проанализированы наблюдательные исследования, посвященные поиску факторов риска и механизмов повреждения миокарда при хирургическом вмешательстве на других органах. Сделан акцент на роли бессимптомного повышения сердечных тропонинов, не уступающего по своей клинической и прогностической значимости послеоперационному инфаркту миокарда. Изложены современные подходы к диагностике и профилактике ПМВО. С учетом результатов недавно завершившегося первого рандомизированного контролируемого исследования MANAGE (2018) обсуждены возможности и перспективы лечения ПМВО. Определены нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: повреждение миокарда, внесердечные хирургические операции, тропонин.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск; ²ГБУЗ Областной онкологический диспансер. Иркутск. Россия.

Протасов К. В.* — д.м.н. профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Большедворская О. А. — врач-терапевт торакального отделения, ORCID: 0000-0002-8993-2503.

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

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, вч-сTH — высокочувствительный сердечный тропонин, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ПМВО — повреждение миокарда после внесердечных операций, cTH — сердечный тропонин, cTH — сердечный тропонин I, cTH — сердечный тропонин T, ЭКГ — электрокардиограмма, BNР — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пеп-

Рукопись получена 14.10.2019 Рецензия получена 26.10.2019 Принята к публикации 15.11.2019



Для цитирования: Протасов К.В., Большедворская О.А. Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):122–132

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-122-132

Myocardial injury after non-cardiac surgery: current state of the problem and unresolved issues

Protasov K. V., Bolshedvorskaya O. A.²

The survey based on the last decade literature, guidelines of international and national professional communities summarizes data on myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). It reflects the growing interest in this interdisciplinary problem aroused by MINS widespread occurrence and its close association with after surgery mortality. Observational studies devoted to a search for risk factors and mechanisms of after surgery myocardial injury were scrutinized. The role of asymptomatic increase in cardiac troponins which is stiffly competitive in its clinical and prognostic significance with after surgery myocardial infarction was highlighted. Modern approaches to MINS diagnostics and prevention were set out. The possibilities and prospects for MINS treatment were discussed with regard for the results of the recently completed randomized controlled study MANAGE (2018). Unresolved issues and avenues of further investigations in the field were specified.

Key words: myocardial injury, non-cardiac surgery, troponin.

Ежегодно в мире проводится >200 млн внесердечных хирургических операций, из них в России 9,6 млн. Половина всех хирургических пациентов старше 45 лет относится к категории высокого сердечно-

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk; ²Regional Oncology Center, Irkutsk, Russia.

Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Bolshedvorskaya O. A. ORCID: 0000-0002-8993-2503

Received: 14.10.2019 Revision Received: 26.10.2019 Accepted: 15.11.2019

For citation: Protasov K.V., Bolshedvorskaya O.A. Myocardial injury after non-cardiac surgery: current state of the problem and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):122–132. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-122-132

сосудистого риска. До 10 млн вмешательств осложняются сердечно-сосудистыми событиями. У 1,1 млн человек развивается инфаркт миокарда (ИМ). 750 тыс. пациентов погибают в первые 30 дней от момента

операции [1-5]. В России точные данные о послеоперационных сердечно-сосудистых осложнениях отсутствуют. Однако, экстраполируя международные статистические сведения, можно с уверенностью предположить, что ежегодно у 45-70 тыс. хирургических больных развиваются угрожающие жизни сердечнососудистые осложнения. Несмотря на растущий интерес к данной теме, масштаб и медико-социальная значимость проблемы повреждения миокарда во внесердечной хирургии все еще недооценивается клиницистами.

До недавнего времени почти все исследования в этой области были посвящены поиску причин, факторов риска и методов профилактики послеоперационного ИМ. Однако по мере расширения возможностей использовать сердечный тропонин (сТн) в качестве биомаркера некроза миокарда выяснилось, что бессимптомное его повышение в первые дни после операции встречается гораздо чаще, чем ИМ. Внедрение высокочувствительных тест-систем для определения сТн (вч-сТн) в разы увеличило частоту выявления его повышенного уровня [6, 7]. Особую значимость представляет обнаруженная в когортных исследованиях взаимосвязь повышенного сТн со смертностью и другими неблагоприятными исходами. Стало понятным, что одним из механизмов развития послеоперационного ишемического повреждения миокарда является дисбаланс доставки и потребления кислорода, заложенный в основу патогенеза ИМ 2-го типа. Наконец, в 2014г опубликованы результаты первого специально спланированного исследования VISION (Vascular Events in Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation), в котором были сформулированы концепция повреждения миокарда после внесердечных операций (ПМВО), предложены его дефиниция и диагностические критерии, подтверждена высокая прогностическая значимость повышения сТн [4]. Выяснилось, что ИМ и другие симптомные проявления ишемии миокарда — лишь верхушка айсберга, подводной частью которого является изолированное повышение сТн. Исследования на разных группах больных показали, что ПМВО в современном его понимании (наряду с кровотечениями и сепсисом) входит в тройку главных причин послеоперационной летальности [8].

В отечественной научной литературе опубликованы единичные работы, посвященные ПМВО [7, 9, 10]. В последние годы появились новые, принципиального значения положения и факты, касающиеся оценки риска, профилактики и лечения данного состояния. Понятие ПМВО включено в международные согласительные документы и клинические рекомендации, что требует более широкого обсуждения проблемы. Все это и определило цель написания данного обзора.

Определение, критерии диагностики и распространенность ПМВО

Впервые термин был предложен в 2014г группой исследователей по результатам многоцентрового испытания VISION [4]. ПМВО означает повреждение миокарда, вызванное ишемией, которое может приводить или не приводить к некрозу миокарда, имеет прогностическое значение и возникает в первые 30 дней после внесердечной операции. Как видно, понятие ПМВО более широкое, чем послеоперационный ИМ, и включает другие проявления ишемии, не связанные с некрозом миокарда. Предполагается, что эта более общая концепция, включающая целый спектр повреждений миокарда от обратимых состояний до некроза, лучше отражает патофизиологические и клинические последствия экстракардиальной хирургии. С другой стороны, к ПМВО не относятся случаи периоперационного повреждения миокарда неишемической этиологии, например, вследствие легочной эмболии, сепсиса, электрической кардиоверсии.

Авторы выдвинули следующие аргументы в пользу введения нового диагноза. Во-первых, выявленные бессимптомные повышения тропонина не соответствовали критериям ИМ и острой ишемии согласно актуальному на тот момент времени универсальному определению ИМ. Во-вторых, выявленные повреждения миокарда не относились к некрозу миокарда, однако были ассоциированы с существенным увеличением смертности пациентов. Наконец, новый диагноз мог бы помочь выделить периоперационные кардиальные осложнения в особую группу повреждений миокарда, отличающихся от "обычного" ИМ по патогенезу и методам лечения [5, 11]. Кардинально отличается и принцип диагностики ПМВО. В основу положен исключительно лабораторный метод оценка послеоперационной динамики сТн, что подразумевает его рутинный мониторинг.

На сегодняшний день нет общепризнанных критериев диагностики ПМВО. Реактивы и пороговые значения определялись протоколами различных исследований. Так, в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 51701 хирургического пациента, в качестве маркера использовался сердечный тропонин I (сТнІ). За пороговый был принят уровень >0,2 нг/мл [12]. В другом проспективном наблюдении за 2232 пациентами высокого хирургического риска критерием ПМВО был уровень сТнІ ≥0,06 мкг/л, который определялся в течение первых 3 сут. после операции [13].

В исследовании VISION (Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN, 2014) в качестве биомаркера повреждения использовался реактив тропонина Т (сТнТ) четвертого поколения. Образцы крови брали через 6-12 ч, затем через сутки, двое и трое после операции. Пороговым уровнем для

диагностики установлен сТнТ ≥0,03 нг/мл [4]. Аналогичный подход применялся в работе Віссагd ВМ (2017) [14]. Именно этот использованный на когорте VISION критерий ПМВО (сТнТ ≥0,03 нг/мл, предположительно связанный с ишемией миокарда) был предложен Европейскими обществами анестезиологов и интенсивной помощи для практического применения [15]. В то же время в протоколе исследования MANAGE (2018) единый критерий отсутствовал. Принималось во внимание любое превышение сТн верхнего референсного предела для данной тест-системы [16].

Высокочувствительные тропониновые тесты (вчсТн), после их внедрения в практику, также стали использоваться для диагностики ПМВО. Так, во второй части исследования VISION за критерий ПМВО был принят уровень вч-сТн ≥14 нг/л [17]. Поскольку повышение вч-сТн можно ожидать гораздо чаще в ситуациях, не связанных с острым коронарным синдромом, например, при хронической ишемии, сердечной недостаточности, некардиальной патологии, высока вероятность обнаружения исходно высокого вч-сТн до операции. В таких случаях большую ценность будет иметь не абсолютное значение при однократном измерении, а динамика биомаркера, так как это позволит исключить его хроническое повышение. В работе Puelacher C, et al. (2018) диагностировали ПМВО, если послеоперационный уровень вч-сТн превышал дооперационный на 14 и более нг/л [18]. Аналогичный подход осуществлялся в исследовании Gillman H-J, et al. (2014) [19].

Распространенность ПМВО сильно варьируется в зависимости от способа диагностики и типа операции. При использовании не-высокочувствительного сТн частота обнаружения ПМВО составила по разным данным от 4,6% до 22% [4, 13, 14, 18, 20]. При использовании вч-сТн она существенно возрастает до 35,5-53,2% [6, 17, 21]. Зависимость частоты ПМВО от типа и объема вмешательства изучена недостаточно. Вероятно, неполостные операции осложняются реже (ортопедические — в 9,2% [22], на голове и шее — в 13% [23]). В то же время наибольшая частота ПМВО выявлена в абдоминальной (21%) и сосудистой (19,2-49,5%) хирургии [14, 19, 23-25].

Прогностическое и клиническое значение ПМВО

Главной причиной введения понятия ПМВО как самостоятельного клинико-лабораторного синдрома явилась обнаруженная тесная его взаимосвязь с прогнозом пациентов в послеоперационном периоде. Эта зависимость сохраняется даже в случаях бессимптомного повышения сТн и отсутствия других признаков ишемии и/или некроза миокарда. Одними из первых об этом сообщили исследователи многоцентрового клинического испытания POISE (2008), посвященного изучению послеоперационного ИМ.

Среди 8351 пациентов когорты POISE y 415 (5%) развился ИМ и у 697 (8,3%) отмечено изолированное повышение биомаркеров некроза миокарда сТн или МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) без клинических и электрокардиографических признаков ИМ. В последней подгруппе отмечено увеличение относительного риска (ОР) остановки сердца с успешной реанимацией в 4 раза и коронарной реваскуляризации — в девять раз. Принадлежность к верхней квартили пациентов с повышением маркеров некроза (уровень более чем в 3,6 раза выше нормы) была ассоциирована с ростом 30-дневной летальности в 2,5 раза [5]. VISION было первым специально спланированным многоцентровым проспективным когортным исследованием прогностического значения ПМВО. На первом этапе испытания (2014г) было включено 15065 пациентов старше 45 лет. Повреждение миокарда выявляли с помощью невысокочувствительного сТнТ по вышеописанной методике. Частота ПМВО составила 8,0% (1200 пациентов). У пациентов с пиковым значением послеоперационного сТнТ ≥0,03 нг/мл, по сравнению с меньшими значениями сТнТ, шансы развития остановки сердца с успешной реанимацией, застойной сердечной недостаточности, инсульта были выше, соответственно, в 14,6, 10,3 и 4,7 раза. Уровень 30-дневной летальности достиг 9,8% vs 1,1% в группе без ПМВО. Чем выше был уровень послеоперационного сТнТ, тем выше была летальность, независимо от того, сопровождалось ли повышение сТнТ другими симптомами ишемии [4].

Результаты индийского обсервационного проспективного исследования, включившего 1075 плановых хирургических пациентов старше 45 лет, подтвердили данные VISION о прямой зависимости показателя летальности от уровня сТн: смертность среди пациентов с сТнІ ≥1 нг/мл была в 6,8 раза выше (26%), чем среди тех, у которых сТнІ находился в диапазоне 0,03-0,09 нг/мл (5%). Методом ROC-анализа определено отрезное значение сТнІ равное 0,152 нг/мл, выше которого риск смерти существенно возрастал [23]. В когорте из 750 пациентов старше 50 лет уровень сТнІ >0,1 нг/мл был ассоциирован с четырехкратным увеличением риска общей смерти в первые 6 мес. после операции [25].

Особенностью крупного ретроспективного обсервационного исследования, включавшего 12882 ангиохирургических пациентов высокого и умеренного хирургического риска, явилась большая длительность анализируемого периода. За период наблюдения (медиана 26,9 мес.) умерло 16,7% пациентов. Частота ПМВО по критерию VISION (сТнТ ≥0,03 нг/мл) составила 22,7%. Однако риск смерти увеличивался непрерывно, начиная уже с уровня сТнТ =0,01 нг/мл. Указанная зависимость наблюдалась в течение первых 10 мес. от момента операции. В исследовании

была изучена выживаемость пациентов в зависимости от варианта ПМВО — ИМ 1 типа, ИМ 2 типа или предоперационного повышения сТн. В первые месяцы выживаемость после ИМ 1 типа была самой низкой. Однако при дальнейшем наблюдении зависимость уровня смертности от типа ИМ исчезала. Складывается впечатление, что прогноз пациентов в большей степени обусловлен уровнем послеоперационного сТн, а не механизмом повреждения миокарда. Это является весомым аргументом в пользу самостоятельного клинико-прогностического значения ПМВО [24].

Субанализ исследования ENIGMA II (Evaluation of Nitrous oxide in Gas Mixture of Anesthesia, 2018) подтвердил значение изолированного повышения сТн в прогнозе смертности, хотя и меньшее, чем послеоперационного ИМ (отношение шансов (ОШ) 1,9 и 3,4, соответственно). Интерес вызывает тот факт, что наибольшая смертность — 25,9%, зафиксирована у больных с некардиальными осложнениями операции (раневая инфекция, продленная искусственная вентиляция легких, легочная эмболия, мозговой инсульт) в сочетании с повышенным сТн, то есть при состояниях, формально не отвечающих критериям ПМВО [26].

Вторая часть исследования VISION (2017) была посвящена уточнению прогностической значимости высокочувствительного сТнТ у 21842 хирургических пациентов в возрасте 45 лет и старше (средний возраст 63 года). Период наблюдения составил 30 дней. У 40% пациентов вч-сТнТ дополнительно определялся до операции. Частота ПМВО составила 17,9%. 30-дневная смертность была ассоциирована как с симптомным повышением вч-сТнТ, так и с изолированной "тропонинемией" (ОШ 5,0 и 3,2, соответственно). Риск смерти увеличивался по мере роста уровня вч-сТнТ, начиная с 5 нг/л. Важно отметить, что прогноз зависел и от динамики вч-сТнТ: разница между дооперационным и максимальным послеоперационным уровнями вч-сТнТ ≥5 нг/л равно как и между двумя послеоперационными его значениями примерно в 5 раз увеличивала вероятность неблагоприятного исхода. По степени влияния на риск смерти миокардиальное повреждение, выявленное при помощи вч-сТнТ, уступало лишь сепсису и мозговому инсульту [17]. Определение вч-сТнТ позволяет оценить не только краткосрочный, но и отдалённый прогноз, как показали результаты крупного регистрового исследования. У пациентов старше 60 лет умеренного или высокого риска уровень вч-сТнТ ≥14 нг/л был ассоциирован с 2-10-кратным увеличением ОР больших сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после операции [27].

Прогностическое значение динамических изменений вч-сТн изучалось также в работе Gillmann H-J, et al. (2014) [19]. Оказалось, что любое изменение

уровня вч-сТнТ после операции, по сравнению с дооперационным, ≥6,3 нг/л увеличивало риск ИМ или сердечно-сосудистой смерти в течение 30 дней после ангиохирургической операции. В ряде ретроспективных анализов была доказана взаимосвязь между увеличением предоперационного уровня сТн и послеоперационными сердечно-сосудистыми событиями [28-30], что не подтвердилось в исследовании Lee S-H, et al. (2019) [21]. Надо иметь в виду, что повышение сТн до операции не соответствует предложенным критериям ПМВО.

Наконец, о прогностической ценности ПМВО убедительно свидетельствуют недавно проведенные систематические обзоры и метаанализы. Наиболее крупный из них объединил 169 исследований, включавших более 530 тыс. операций. Частота ПМВО составила 17,9%. Повреждение миокарда увеличивало ОР как краткосрочной (в 8,3 раза), так и одногодичной (в 4,1 раза) послеоперационной летальности [31].

Механизмы повреждения миокарда и клинические проявления ПМВО

Основные причинные факторы и ключевые звенья патогенеза ПМВО остаются во многом еще неясными. Наиболее изучен в этом отношении послеоперационный ИМ, который был предметом крупных экспериментальных и клинических исследований двух прошлых десятилетий. В его основе лежат два патофизиологических механизма: 1) разрыв, трещина или эрозия атеросклеротической бляшки с развитием тромботической окклюзии коронарного сосуда и 2) длительная ишемия миокарда вследствие дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода [32]. Таким образом, варианты патогенеза периоперационного ИМ соответствуют современным представлениям о 1-ом и 2-ом типах ИМ [33].

Количественное соотношение двух типов периоперационного ИМ в точности не известно. По некоторым данным, ИМ 1 и 2 типа встречаются примерно в равном количестве случаев [32, 34]. В исследовании Reed GW, et al. (2017) соотношение ИМ 1 типа и ИМ 2 типа было иным — соответственно 35,2% и 64,8% [24]. Общей чертой вышеприведенных данных является намного более высокая частота обнаружения ИМ 2 типа, чем в общей популяции. Таким образом, дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода в условиях хирургического стресса является одной из главных клинико-патогенетических особенностей ПМВО.

Патогенез изолированного повышения сТн мало изучен. После появления высокочувствительных тропониновых тест-систем стало очевидным, что повышение в крови сТн может происходить и без гибели кардиомиоцитов за счет высвобождения продуктов протеолитической деградации сТн, повышенной проницаемости клеточных мембран, выхода из клеточных мембран из клеточных мембр

ток мембранных везикул, содержащих сТн, апоптоза, минимального некроза кардиомиоцитов [35]. Вероятно, указанные механизмы запускаются под воздействием ишемии, гиперкатехоламинемии, гипоксии и других факторов хирургического стресса. Остается неясным, каким образом бессимптомное повышение тропонина связано с увеличением послеоперационной летальности. Выявлена интересная закономерность: выраженный прирост сТн больше ассоциирован с сердечно-сосудистой смертностью. Этот факт вполне объясним, поскольку такая динамика биомаркера скорее всего отражает явный ишемический некроз миокарда. В то же время минимальное увеличение сТн связано с некардиальными осложнениями операции (сепсисом, несостоятельностью анастомоза, кровотечением, пневмонией, смертностью от несердечных причин) [36]. Точный патофизиологический механизм данной взаимосвязи не известен. Предполагается, что локальная ишемия/ишемическое повреждение ведет к "оглушению" миокарда, диастолической дисфункции левого желудочка и снижению сердечного выброса. Нарушается микроциркуляция периферических органов, вследствие чего замедляется заживление операционной раны, увеличивается риск раневой инфекции, пневмонии, несостоятельности анастомоза [36, 37]. Возможно и обратное: минимальная тропонинемия является маркером вторичного поражения миокарда при тяжелых некардиальных осложнениях операции [38].

Ишемическое повреждение миокарда после внесердечных операций характеризуется рядом клинических особенностей. До операции у таких пациентов чаще встречаются коронарный атеросклероз, перенесенный ИМ, цереброваскулярные болезни, хроническая болезнь почек [23, 24]. В большинстве случаев ПМВО, включая послеоперационный ИМ, развивается в первые 24-48 ч от момента операции [5, 4, 13, 19]. Ишемическое повреждение миокарда очень редко сопровождается типичным болевым синдромом (в 3,2-6%) [13, 18], что, вероятно, обусловлено нахождением пациентов под обезболиванием, в том числе наркотическим. Среди ишемических симптомов преобладает одышка (14,8%) [14]. Ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) встречаются всего в 6,9-25% случаев [13, 18, 23]. Доля ИМ, полностью соответствующего общепризнанным диагностическим критериям, также невелика и составляет по разным данным от 3,2% до 41,8% всех случаев ПМВО [4, 13, 18, 19, 24]. Таким образом, в структуре синдрома преобладает бессимптомное повышение сТн. Послеоперационный ИМ отличается от такового в общей популяции преобладанием безболевых форм (до 65,3%) [5], вариантов без подъема сегмента ST на ЭКГ (90-97%) [5, 13, 14] и, как указывалось выше, большей частотой ИМ 2 типа. Сбор жалоб, анамнеза, оценка самочувствия затруднены или невозможны из-за интубации и седации. Ряд вероятных симптомов ИМ — одышка, тахикардия, артериальная гипотензия, лихорадка, повышение скорости оседания эритроцитов — могут интерпретироваться как проявления других связанных с операцией состояний и осложнений. Все это затрудняет своевременную диагностику и, вероятно, обусловливает чрезвычайно высокую летальность от послеоперационного ИМ — до 58,3% [5].

Основной вывод из вышеприведенных данных сводится к тому, что вызванное внесердечной операцией ишемическое повреждение миокарда встречается нередко, характеризуется малосимптомным течением, но с достаточной точностью определяет краткосрочный прогноз пациентов. Вполне обоснованно встает вопрос о необходимости скрининга сТн у хирургических пациентов с целью стратификации риска. В Российских национальных рекомендациях "Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств" 2011г данная проблема не рассматривается [39]. В действующих на сегодняшний день клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества анестезиологов 2014г скрининг сТн до и через 24-48 ч после операции имеет невысокий класс и уровень доказанности (IIb C) и может обсуждаться у пациентов высокого хирургического риска перед крупными операциями [40]. В рекомендациях АСС/АНА 2014г предлагается оценивать сТн только при появлении клинических симптомов и признаков ишемии миокарда или ИМ (I A). Без симптомов ишемии, но при высоком риске послеоперационного ИМ уровень рекомендации снижается до IIb В. Рутинное исследование уровней биомаркеров у всех пациентов не рекомендуется (III C) [41]. В 2017г опубликованы рекомендации Канадского кардиоваскулярного общества по оценке и ведению пациентов, подвергающихся внесердечным операциям. В них впервые, с учетом новых фактов и наблюдений, рекомендовано определять уровень сТн в течение 48-72 ч после внесердечной операции всем пациентам при наличии одного или нескольких следующих критериев: повышенного предоперационного уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP)/N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) или невозможности его определения, скорректированного индекса сердечного риска по Lee TH ≥1 балла [42], возраста 45-64 лет в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием или ≥65 лет с высокой градацией силы рекомендации и умеренным качеством доказательств (1 В) [43].

Факторы риска развития ПМВО

В таблице 1 суммированы анамнестические, клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с развитием данного послеоперационного осложнения.

Таблица 1

Предикторы ПМВО

Предиктор	Риск развития ПМВО*
Возраст	
>70 лет	2,1 (1,4-3,4) [22]
>75 лет	1,7 (1,5-2,0) [4]
Женский пол	0,7 (0,6-0,8) [4]
ИМ в анамнезе	2,4 (1,3-4,3) [22]
ИБС	1,7 (1,2-2,5) [22]
	1,3 (1,1-1,5) [4]
	2,2 (1,5-3,3) [23]
Периферический атеросклероз	1,9 (1,6-2,3) [4]
Застойная сердечная недостаточность	1,4 (1,1-1,7) [4]
Диастолическая дисфункция левого желудочка	3,1 (1,3-6,8) [44]
Обструктивное апноэ во сне	1,5 (1,2-2,0) [45]
Фибрилляция предсердий	1,5 (1,2-1,8) [4]
Диабет	1,3 (1,2-1,5) [4]
	1,5 (1,1-2,2) [23]
	2,0 (1,7-2,3) [46]
Послеоперационная гликемия	1,1 (1,0-1,1) на каждые 1 ммоль/л прироста [46]
Артериальная гипертензия	1,3 (1,1-1,5) [4]
Мозговой инсульт в анамнезе	1,4 (1,1-1,6) [4]
	3,3 (1,9-5,6) [23]
XБП (СКФ <30 мл/мин)	7,9 (6,7-9,3) [4]
Интраоперационная ЧСС >100 мин ⁻¹	1,3 (1,1-1,5) [47]
Дооперационная ЧСС >90 мин ⁻¹	1,2 (1,1-1,4) [48]
Среднее АД после операции	0,99 (0,98-0,999) на каждый 1 мм рт.ст. снижения [6]
Интраоперационное САД >160 мм рт.ст.	1,2 (1,01-1,3) [47]
Интраоперационное САД <100 мм рт.ст.	1,2 (1,1-1,4) [47]
Интраоперационное среднее АД <60 мм рт.ст. в течение:	
1-5 мин	1,2 (1,01-1,3)
5-10 мин	1,3 (1,0-1,8)
≥10 мин	1,4 (1,2-1,7) [49]
Интраоперационное снижение среднего АД на 40% и более	1,8 (1,2-2,6) [50]
от предоперационного ≥30 мин	10/16/04/14
Экстренная/срочная операция	1,8 (1,6-2,1) [4]
Операция низкого риска	0,7 (0,5-0,99) [4]
Анестезия — блокада периферических нервов (по сравнению	12,0 (4,2-34,4) [23]
со спинномозговой)	27 (24 2 4) [51]
Интраоперационное кровотечение	2,7 (2,1-3,4) [51]
Активаторы коагуляции и фибринолиза: Фактор VIII	Уровень в группе ПМВО (-) — 155% vs в группе ПМВО (+) — 186%, p=0,006;
Фибриноген	4,2 г/л vs 5,6 г/л, p=0,03;
D-димер	4,21/л vs 3,61/л, р=0,00, 1090 нг/мл vs 1680 нг/мл, p=0,03 [52]
Факторы воспаления:	
вч-СРБ	4,5 мг/л vs 10 мг/л, p=0,02 [52]
нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение >4	2,56 (1,92-3,41) [53]

Примечание: * — приведены значения ОШ (или OP) развития ПМВО с указанием 95% доверительного интервала.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

Из таблицы видно, что часть выявленных предикторов, такие как пожилой и старческий возраст, мужской пол, заболевания, связанные с атеросклерозом, диабет, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, можно отнести к "традиционным" факторам риска сердечно-сосудистых событий. Оче-

видно, именно эти группы пациентов будут нуждаться в периоперационном скрининге сТн. Патогенетически связанными с ИМ 1 типа могут быть тахикардия как проявление симпатической активации, высокое интраоперационное артериальное давление (АД), гипергликемия, гиперкоагуляция, системное воспа-

ление. Триггерами ИМ 2 типа, вызывающими дисбаланс потребления и доставки кислорода в миокарде, являются интраоперационная гипотензия, систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, обструктивный коронарный атеросклероз, апноэ сна как причина гипоксии. Особый интерес вызывает группа факторов, связанных с хирургическим вмешательством и анестезиологическим пособием, поскольку эти факторы потенциально управляемы. Прогностическое значение имеет состояние интраоперационной гемодинамики (как высокое, так и низкое АД, тахикардия), величина кровопотери, тип и срочность операции. Дискутабельным остается вопрос о влиянии вида обезболивания, поскольку в некоторых работах эта зависимость не подтвердилась [14].

Другие биомаркеры в диагностике ПМВО и прогнозировании послеоперационных осложнений и смертности

Наиболее изучен в этом отношении BNP или NTproBNP. Включение повышенного NT-proBNP в Скорректированный индекс сердечного риска наиболее распространенную систему оценки риска существенно увеличивало точность прогноза послеоперационного ИМ, но не ПМВО [30, 42]. По другим данным, уровень предоперационного NT-proBNP >917 пг/мл, равно как и сTн >0.07 нг/мл, явился независимым предиктором больших сердечно-сосудистых событий после внесердечных операций [28]. Значение повышенного NT-ргоВNР в прогнозе смертности и ИМ в течение 30 и 180 сут. после операции (ОШ 3,7 и 2,2, соответственно) было доказано в метаанализе 18 оригинальных исследований, включивших 2179 пациентов [54]. По-видимому, повышение натрийуретического пептида обладает не меньшей (а в предоперационном периоде, возможно, и большей), чем сТн, предсказательной ценностью. Учитывая принципиально иной механизм его повышения в крови, перспективной могла бы быть разработка прогностических алгоритмов для ПМВО с включением обоих биомаркеров — cTн и BNP/NTproBNP. В Рекомендациях Канадского кардиоваскулярного общества 2017г этот подход впервые реализован в следующем виде: в предоперационном периоде BNP/NT-proBNP рекомендуется оценивать пациентам старше 65 лет, или со Скорректированным индексом сердечного риска ≥1 балла, или в возрасте 45-64 в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием; у больных с NT-proBNP ≥300 мг/л или BNP ≥92 мг/л после операции следует определить сТн [43].

Нами впервые изучена динамика белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), у 72 пациентов с раком легкого, подвергшихся торакотомии. Средний уровень БСЖК статистически значимо увеличился с дооперационного 0,47 (0,24-0,8) нг/мл до 2,6

(1,5-4,0) через 24 ч после операции с последующим снижением до 1,1 (0,6-2,6) через 48 ч. До вмешательства значение БСЖК выше верхней границы нормы (5 нг/мл) выявлено у одного пациента, через сутки — у 16 (22,2%), через двое — у 8 (11,1%), за весь 48-часовой период — у 18 (25,0%). Таким образом, при использовании БСЖК в качестве маркера ПМВО, частота последнего достигает 25% [55].

Прогностическим значением могут обладать липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A_2 — маркер системного воспаления и атерогенеза [56], копептин — маркер эндогенного стресса [57].

Профилактика ПМВО

Результаты исследований по изучению эффективности бета-адреноблокаторов (БАБ), включая крупнейшее рандомизированное испытание POISE (2008), показали, что назначение препаратов перед операцией приводит к снижению риска нефатального ИМ, однако при этом увеличивается общая смертность, частота инсультов, артериальной гипотензии и брадикардии [58, 59]. Рекомендации экспертов по вопросу применения БАБ можно суммировать следующим образом: показано продолжение приема БАБ в периоперационный период, если они принимались ранее (I В); нельзя начинать прием БАБ в течение 24 ч перед операцией (класс III) [40, 41, 43].

Превентивные эффекты статинов (на примере 80 мг флувастатина) были изучены в многоцентровом рандомизированном исследовании DECREASE-III (2009) у 497 ангиохирургических пациентов. При терапии флувастатином в 2 раза реже встречались ишемия миокарда, нефатальный ИМ или сердечнососудистая смерть [60]. В одноцентровом рандомизированном исследовании изучалась эффективность розувастатина, который назначался в дозе 20 мг пациентам с ишемической болезнью сердца за 2 ч до экстренной/срочной внесердечной операции и после нее. Риск периоперационного ИМ снизился почти в 2 раза, реже обнаруживался бессимптомный подъем КФК МВ [61]. Несмотря на обнадеживающие результаты, рекомендации на этот счет достаточно консервативные: прием статинов необходимо продолжить пациентам, уже их принимающим (ІС); специальное назначение статинов следует рассмотреть только перед вмешательством на сосудах, оптимально не менее, чем за 2 нед. перед операцией (IIa B) [40].

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования POISE-2 (2014), включавшего более 10 тыс. хирургических пациентов, не подтвердили способность ацетилсалициловой кислоты и альфа-2-агониста клонидина снижать частоту ИМ, общей и сердечно-сосудистой смертности, несмотря на обнадеживающие данные ранее проведенных менее крупных испытаний. При этом на 23% увеличивался риск больших кровотечений [62, 63]. В этой

связи специальное назначение аспирина и клонидина перед операцией не рекомендовано. Прием аспирина может быть продолжен при недавней имплантации коронарного стента или каротидной эндартерэктомии [40]. Двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и блокатором $P2Y_{12}$ рецепторов, как показали результаты недавнего метаанализа, не снижала риск сосудистых событий, но ожидаемо увеличивала частоту кровотечений [64]. Неэффективной оказалась и превентивная реваскуляризация миокарда [65].

Итак, следует признать, что несмотря на множество исследований по периоперационной кардиопротекции, проведенных за последние 20 лет, выбор врача по-прежнему ограничен двумя-тремя препаратами. Нет и обоснованных мер профилактики ПМВО в интраоперационный период [32]. По нашему мнению с внедрением концепции ПМВО появятся новые возможности для решения данной проблемы, поскольку, во-первых, ПМВО — событие более частое, чем ИМ или летальный исход, и во-вторых, вмешательство на более ранних доклинических этапах повреждения миокарда может быть более эффективным. Подтверждением этому явились результаты субанализа VISION. Изучалось влияние статинов на частоту ПМВО у 2845 пациентов из когорты VISION. Предоперационный прием статинов был ассоциирован со снижением на 17% риска комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность, ПМВО или инсульт. ОР общей смертности при этом снижался на 42%, сердечно-сосудистой смертности — на 58%, ПМВО — на 14%. Не было различий в частоте ИМ и инсультов [66].

Перспективным направлением профилактики ПМВО может явиться оптимизация метаболизма миокарда под влиянием миокардиальных цитопротекторов. Мы впервые изучили кардиопротективный эффект триметазидина МВ у 72 больных ишемической болезнью сердца, подвергающихся торакотомии. С этой целью определяли периоперационную динамику биомаркеров повреждения миокарда (сТнІ, БСЖК и NT-proBNP) в группе пациентов, принимавших триметазидин МВ в течение 2 нед. перед операцией, по сравнению с контрольной группой. Прием препарата был ассоциирован с меньшими, по сравнению с контролем, послеоперационными уровнями БСЖК и NT-proBNP и долей пациентов с ПМВО. Повышенный сТнІ >0,1 нг/мл отмечен у двоих пациентов контрольной группы [55].

Целью продолжающегося рандомизированного клинического исследования PIXIE (Prevention of Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery) явилось изучение возможностей дистантного ишемического прекондиционирования в профилактике ПМВО. Рандомизировано около 600 человек. Пациентам группы вмешательства в начале анестезии проводится преры-

вистая компрессия плеча тонометрической манжетой. Первичной конечной точкой является частота ПМВО. Результаты ожидаются в 2019г [67].

Лечение ПМВО

Протоколы лечения ПМВО, включая послеоперационный ИМ, на сегодняшний день не разработаны. Нет ни одного рандомизированного исследования по лечению послеоперационного ИМ. Отсутствуют рекомендации по чрескожным коронарным вмешательствам. Единичные наблюдательные исследования подтвердили эффективность аспирина, статинов и БАБ в снижении 30-дневной летальности больных ИМ или ишемией [5]. В ретроспективном исследовании "случай-контроль" интенсификация терапии пациентов с ПМВО путем назначения как минимум одного препарата (статина, антиагреганта, БАБ или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента) снижало риск ИМ, коронарной реваскуляризации или острой сердечной недостаточности на 37% [68]. На основании вышеприведенных данных Канадским кардиоваскулярным обществом впервые сформулирована рекомендация начать длительный прием аспирина и статина в случае ПМВО или послеоперационного ИМ [43].

В этой связи большой интерес исследователей и практикующих врачей вызвало недавно завершившееся исследование MANAGE (The Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery, 2018) первое специально спланированное рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по лечению ПМВО. Теоретическим обоснованием для его проведения явились следуюшие факты, установленные в наблюдательных исследованиях. Во-первых, ПМВО ассоциирована с гиперкоагуляцией. Во-вторых, одним из механизмов ПМВО является коронарный тромбоз. В-третьих, смертность среди пациентов с ПМВО, не получавших антитромботические средства, оказалась более высокой [23]. В-четвертых, независимым предиктором ПМВО является кровотечение, в том числе из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В этой связи в качестве препаратов вмешательства были выбраны прямой ингибитор тромбина дабигатран, который ранее доказал высокую эффективность по профилактике венозных тромбозов после ортопедических операций, и ингибитор протонной помпы омепразол. Предполагалось, что у пациентов с ПМВО дабигатран снизит частоту больших сердечно-сосудистых событий и, отдельно, омепразол уменьшит риск гастроинтестинальных кровотечений.

В исследование включено 1754 пациента с ПМВО в возрасте ≥45 лет, у которых не позднее 35 дней после внесердечной операции выявлен один из следующих признаков: повышенный уровень сТн или КФК МВ и ≥1 признака, определяющего поврежде-

ние миокарда или изолированное повышение сТн без альтернативной причины. Критерии исключения: геморрагический диатез, внутричерепное, внутриглазное или спинномозговое кровотечение в анамнезе, состояние, требующее лечения антикоагулянтом и клиренс креатинина <35 мл/мин. Первичная комбинированная конечная точка включала сосудистую смертность, нефатальный ИМ, негеморрагический инсульт, периферический артериальный тромбоз, ампутацию и симптоматическую венозную тромбоэмболию. Пациенты были рандомизированы в две группы по 877 человек. В группе вмешательства назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. Пациенты, не получающие ингибиторы протонной помпы, были рандомизированы для получения омепразола 20 мг 1 раз/сут. в сравнении с плацебо (результаты этой ветви исследования не опубликованы). Длительность наблюдения составила от 4 мес. до 2 лет (в среднем 16 мес.). Около 45% пациентов прекратили прием препарата. Серьезные сосудистые осложнения (первичная точка эффективности) зарегистрированы у 97 пациентов (11%) группы дабигатрана и у 130 (15%) группы плацебо (OP 0,72 (0,55-0,93), p=0,012, снижение ОР на 28%). Вторичные конечные точки эффективности, включая ИМ, сосудистую и общую смертность, были сходными при лечении дабигатраном в сравнении с плацебо, за исключением негеморрагического инсульта, ОР которого снизился на 80%. Анализ в подгруппах показал, что наибольшую эффективность следует ожидать у пациентов с послеоперационным ИМ, если лечение назначено в первые 5 сут. от момента постановки диагноза. Комбинированная конечная точка безопасности (кровотечение опасное для жизни или массивное или в жизненно важном органе) встречалась одинаково часто при лечении дабигатраном в сравнении с плацебо (в 3% и 4%, соответственно, ОР 0,92 (0,55-1,53)) несмотря на то, что три четверти пациентов продолжали прием аспирина. Различия наблюдались только для незначимых кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, небольших кровотечений и диспепсии в пользу плацебо. Таким образом, впервые в рандомизированном исследовании была доказана способность прямого перорального антикоагулянта дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. снижать риск серьезных сосудистых осложнений без увеличения риска массивного кровотечения у пациентов с ПМВО [69].

Нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований

Выявление ПМВО предполагает рутинный скрининг сТн. Остается неясным, в каких группах риска необходимо его определение. Позиции профессиональных сообществ на этот счет различаются. Если в рекомендациях Американского Кол-

леджа Кардиологии/Американской ассоциации заболеваний сердца 2014г определение сТн показано только при подозрении на ишемию или ИМ, то в алгоритме Канадского кардиоваскулярного общества (2017) предполагается скрининг сТн в случаях предоперационного повышения мозгового наутрийуретического пептида (хотя такой подход не был апробирован в специальных исследованиях) или при других признаках высокого риска [41, 43]. В Четвертом универсальном определении ИМ (2018) рекомендуется послеоперационное определение сТн у пациентов высокого риска без уточнения его критериев [33].

Не решен вопрос о целесообразности определения сТн перед операцией. Повышение сТн до операции выявляется часто — в 14-50% случаев [17, 29]. Прогностическая значимость предоперационного сТн ниже, чем послеоперационного, однако такой подход позволяет выявить хроническое повышение сТн, не связанное с ишемией. Возможно, более точной предсказательной ценностью может явиться периоперационная динамика сТн, но это приведет к усложнению и увеличению стоимости обследования.

Важным преимуществом концепции ПМВО является тот факт, что повышение сТн ассоциировано с широким спектром послеоперационных осложнений, включая некардиальные и общую смертность. Таким образом, рутинный скрининг сТн обеспечивает неспецифическую оценку риска. Однако невозможность выделить отдельные механизмы тропонинемии при ишемии миокарда и неишемических состояниях из-за отсутствия четкого понимания патогенеза ПМВО приведет к тому, что любое повышение сТн будет трактоваться как ишемическое. Это может повлечь за собой неверную тактику лечения.

На сегодняшний день внедрены в практику различные системы оценки риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений [42, 70]. Позволит ли мониторинг сТн более точно оценивать прогноз, учитывая, что большинство факторов риска ПМВО уже включены в расчетные индексы? Повидимому, оптимальным будет включение уровня сТн в существующие системы оценки риска [30].

Проблема высокочувствительного тропонина. Совершенно очевидно, что определение вч-сТн, особенно перед операцией, в разы увеличит количество пациентов с ПМВО. Означает ли это, что все они должны дополнительно обследоваться и получать специфическое лечение, не известно. Обнаружение высокого вч-сТн перед операцией неизбежно повлечет за собой удлинение предоперационного периода и необоснованные отказы от операции.

Наконец, требуется проведение рандомизированных исследований для разработки обоснованных рекомендаций по лечению ПМВО.

Заключение

Повреждение миокарда, определяемое по повышенному уровню сТн крови, представляет собой частое осложнение внесердечных операций. В силу большого количества хирургических пациентов, высокой частоты выявления и тесной ассоциации со смертностью в ближайшем и отдаленном периодах, ПМВО является серьезной и до конца не решенной проблемой современной кардиологии. В большинстве случаев ПМВО протекает бессимптомно и не сопровождается клиническими и ЭКГ-признаками ишемии или инфаркта миокарда. Механизмы ПМВО изучены недостаточно, однако могут быть

сходными с таковыми при инфаркте миокарда 1-го и 2-го типа. Предложенная в последние годы концепция ПМВО может явиться полезным инструментом оценки риска осложнений внесердечных операций. Имеются данные о снижении риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПМВО при приеме статинов, аспирина, дабигатрана. Однако основанные на доказательствах стратегии профилактики и лечения ПМВО все еще не разработаны.

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

Литература/References

- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. Bull World Health Organ. 2016;94(3):201-9F. doi:10.2471/BLT.15.159293.
- Public Health in Russia. 2017. М., 2017. р. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России.
 2017: Стат. сб./Росстат. М., 2017. 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1.
- Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. N Engl J Med. 2015;373:2258-69. doi:10.1056/NEJMra1502824.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. Anaesthesiology. 2014;120(3):564-78. doi:10.1097/ALN.0000000000000113.
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing non-cardiac surgery: a cohort study. Ann Intern Med. 2011;154:523-8. doi:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.
- van Lier F, Wesdorp FHIM, Liem VGB, et al. Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery. Br J Anaesth. 2018;120(1):77-83. doi:10.1016/i.bia.2017.11.002.
- 7. Velkov VV. Perioperative myocardial infarctions in non-cardiac surgery: the diagnostics values of high sensitive troponins and natrium uretic peptides. Clin Laboratory Concilium. 2014;48(1):30-45. (In Russ.) Вельков В.В. Периоперационные инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: диагностическое значение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов. Клинико-лабораторный консилиум. 2014;48(1):30-45.
- Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery.
 The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. CMAJ. 2019;191:E830-7. doi:10.1503/cmaj.190221.
- Sumin AN. Perioperative assessment of troponin level in the non-cardiac interventions: is there such a need? Ration Pharmacother Cardiol. 2015;11(4):529-34. (In Russ.) Сумин А. Н. Периоперационная оценка тропонина при некардиальных операциях: есть ли такая необходимость? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5):529-34.
- 10. Torshin SV. Postoperative mortality in noncardiac surgery: current understanding of myocardial injury role based on troponin evaluation. Medical Alphabet. 2016;4(23):16-20. (In Russ.) Торшин СВ. Послеоперационная летальность при внесердечных операциях: современные представления о роли повреждения миокарда на основании определения концентрации тропонина. Медицинский алфавит. 2016;4(23):16-20.
- Khan J, Alonso-Coello P, Devereaux PJ. Myocardial injury after noncardiac surgery. Curr Opin Cardiol. 2014;29(4):307-11. doi:10.1097/HCO.0000000000000069.
- Beattie WS, Karkouti K, Tait G, et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in noncardiac surgery: a single-centre cohort study in 51 701 consecutive patients. Can J Anaesth 2012;59:1013-22.
- van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. Circulation. 2013;127(23):2264-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.
- Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. Ann Surg. 2018;268(2):357-63. doi:10.1097/SLA.000000000002290.
- 15. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. Eur J Anaesthesiol. 2015;32:88-105.
- Duceppe E, Yusuf S, Tandon V, et al. Design of a Randomized Placebo-Controlled Trial to Assess Dabigatran and Omeprazole in Patients with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MANAGE). Can J Cardiol. 2018;34(3):295-302. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.020.

- Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. JAMA. 2017;317(16):1642-51. doi:10.1001/jama.2017.4360.
- Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018;137(12):1221-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
- Gillmann H-J, Meinders A, Grosshennig A, et al. Perioperative Levels and Changes of High-Sensitivity Troponin T Are Associated with Cardiovascular Events in Vascular Surgery Patients. Critical Care Medicine. 2014;42(6):1498-506. doi:10.1097/ CCM.00000000000000249.
- Ruetzler K, Yilmaz HO, Turan A, et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. Eur J Anaesthesiol. 2019;36(2):105-13. doi:10.1097/ EJA.0000000000000925.
- Lee SH, Park MS, Song YB, et al. Perioperative myocardial injury in revascularized coronary patients who undergo noncardiac surgery. PLoS One. 2019;14(6):e0219043. doi:10.1371/journal.pone.0219043.
- Chen JF, Smilowitz NR, Kim JT, et al. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. Int J Cardiol. 2019;279:1-5. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.032.
- George R, Menon VP, Edathadathil F, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery-incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. Medicine (Baltimore). 2018;97(19):e0402. doi:10.1097/ MD.000000000010402.
- Reed GW, Horr S, Young L, et al. Associations Between Cardiac Troponin, Mechanism of Myocardial Injury, and Long-Term Mortality After Noncardiac Vascular Surgery. J Am Heart Assoc. 2017;6(6):e005672. doi:10.1161/JAHA.117.005672.
- Kim M, Son M, Lee DH, et al. Troponin-I Level After Major Noncardiac Surgery and Its Association With Long-Term Mortality. Int Heart J. 2016;57(3):278-84. doi:10.1536/ ihi.15-352.
- Beattie WS, Wijeysundera DN, Chan MTV, et al. Implication of Major Adverse Postoperative Events and Myocardial Injury on Disability and Survival: A Planned Subanalysis of the ENIGMA-II Trial. Anesth Analg. 2018;127(5):1118-26. doi:10.1213/ ANE.000000000003310.
- Mol KHJM, Hoeks SE, Liem VGB, et al. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. Int J Cardiol. 2019;280:8-13. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.035.
- Ma J, Xin Q, Wang X, et al. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. PLoS One. 2015;10(3):e0121306. doi:10.1371/journal.pone.0121306.
- Hietala P, Strandberg M, Kiviniemi T, et al. Usefulness of troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. Am J Cardiol. 2014;114(2):193-7. doi:10.1016/j.amjcard.2014.04.026.
- Kopec M, Duma A, Helwani MA, et al. Improving Prediction of Postoperative Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T and NT-proBNP. Anesth Analg. 2017;124(2):398-405. doi:10.1213/ANE.00000000001736.
- Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiol Rev. 2019;27(6):267-73. doi:10.1097/CRD.0000000000000254.
- Mauermann E, Puelacher C, Lurati Buse G. Myocardial injury after noncardiac surgery: an underappreciated problem and current challenges. Curr Opin Anaesthesiol. 2016;29(3):403-12. doi:10.1097/ACO.000000000000336.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Russ J Cardiol. 2019;24(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.

- (In Russ.) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, и др. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
- Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after non-cardiac surgery: frequent and dangerous. Atherosclerosis. 2012;222(1):191-5. doi:10.1016/i.atherosclerosis.2012.02.021.
- Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. Clin Chim Acta. 2010;411:318-23. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009.
- Noordzij PG, van Geffen O, Dijkstra IM, et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery. Br J Anaesth. 2015;114(6):909-18. doi:10.1093/bja/aev027.
- Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study I. Association between post-operative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. JAMA 2012;307:2295-304. doi:10.1001/jama.2012.5502.
- Landesberg G, Jaffe AS. 'Paradox' of troponin elevations after noncardiac surgery. Br J Anaesth 2015;114:863-5. doi:10.1093/bja/aev068.
- Schukin YV, Hohlunov SM, Surkova EA, et al. National guidelines for the prediction and prevention of cardiac complications extracardiac surgery. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6),S3:1-28. (In Russ.) Щукин ЮВ, Хохлунов СМ, Суркова ЕА, и др. Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6), прил. 3:1-28.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383-431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;64(22):e77-137. doi:10.1016/j. iacc.2014.07944.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043-9. doi:10.1161/01.cir.100.10.1043.
- Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. Can J Cardiol. 2017;33(1):17-32. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.008.
- Toda H, Nakamura K, Nakagawa K, et al. Diastolic Dysfunction Is a Risk of Perioperative Myocardial Injury Assessed by High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Elderly Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. Circ J. 2018;82(3):775-82. doi:10.1253/circj.CJ-17-0747.
- Chan MTV, Wang CY, Seet E, et al. Association of Unrecognized Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. JAMA. 2019;321(18):1788-98. doi:10.1001/jama.2019.4783.
- Punthakee Z, Iglesias PP, Alonso-Coello P, et al. Association of preoperative glucose concentration with myocardial injury and death after non-cardiac surgery (GlucoVISION): a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(10):790-7. doi:10.1016/ S2213-8587(18)30205-5.
- Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. Anesth Analg. 2018;126(6):1936-45. doi:10.1213/ANE.0000000000002560.
- Ladha KS, Beattie WS, Tait G, Wijeysundera DN. Association between preoperative ambulatory heart rate and postoperative myocardial injury: a retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2018;121(4):722-9. doi:10.1016/j.bja.2018.06.016.
- An R, Pang QY, Liu HL. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury, Myocardial Injury and Mortality in Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. Int J Clin Pract. 2019;73(10):e13394. doi:10.1111/jicp.13394.
- van Waes JA, van Klei WA, Wijeysundera DN, et al. Association between intraoperative hypotension and myocardial injury after vascular surgery. Anesthesiology 2016;124(1):35-44. doi:10.1097/ALN.000000000000022.
- Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. Circulation. 2012;126(2):207-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094326.

- Górka J, Polok K, Iwaniec T, et al. Altered preoperative coagulation and fibrinolysis are associated with myocardial injury after non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2017;118(5):713-9. doi:10.1093/bja/aex081.
- Ackland GL, Abbott TEF, Cain D, et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2019;122(2):180-7. doi:10.1016/j. bia.2018.09.002.
- 54. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;63(2):170-80. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
- 55. Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batunova EV, et al. Myocardial damage biomarkers dynamics after extracardiac surgery in coronary heart disease patients taking trimetazidine MR. Russ J Cardiol. 2017;(4):93-8. (In Russ.) Большедворская ОА, Протасов КВ, Батунова ЕВ, и др. Динамика биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных хирургических операций у больных ишемической болезнью сердца на фоне приема триметазидина МВ. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):93-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-93-98.
- Verbree-Willemsen L, Grobben RB, van Waes JA, et al. Causes and prevention of postoperative myocardial injury. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(1):59-67. doi:10.1177/2047487318798925.
- Mauermann E, Bolliger D, Seeberger E, et al. Incremental Value of Preoperative Copeptin for Predicting Myocardial Injury. Anesth Analg. 2016;123(6):1363-71. doi:10.1213/ ANE 00000000001635
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. Lancet. 2008;371:1839-47. doi:10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
- 59. Wijeysundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. ACC/AHA Task Force Members. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130:2246-64. doi:10.1161/CIR.000000000000104.
- Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med. 2009;361(10):980-9. doi:10.1056/ NEJMoa0808207.
- Xia J, Qu Y, Yin C, Xu D. Preoperative rosuvastatin protects patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. Cardiology. 2015;131(1):30-7. doi:10.1159/000371872.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370(16):1494-503. doi:10.1056/NEJMoa1401105.
- Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370(16):1504-13. doi:10.1056/NEJMoa1401106.
- Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of P2Y₁₂ receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(8):753-70. doi:10.1177/2048872615585516.
- McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med. 2004;351:2795-804. doi:10.1056/NEJMoa041905.
- Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, et al. VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. Eur Heart J. 2016;37(2):177-85. doi:10.1093/eurhearti/ehv456.
- 67. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02344797 (10 Oct 2019).
- Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M, et al. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. Anesth Analg. 2014;119(5):1053-63. doi:10.1213/ANE.000000000000302.
- Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391(10137):2325-34. doi:10.1016/S0140-6736(18)30832-8.
- Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. J Am Coll Surg. 2013;217(5):833-42. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях

Баранова Е. И. 1,2 , Кобалава Ж. Д. 3

В обзоре литературы обсуждается проблема персонифицированного выбора антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Рассматривается профиль эффективности и безопасности дабигатрана этексилата и группы пациентов, у которых этот антикоагулянт имеет преимущества: у больных с высоким риском ишемического инсульта или с ишемическим инсультом в анамнезе, у больных, которым показана комбинированная антитромботическая терапия, у больных с высоким риском экстренных хирургических вмешательств и процедур, а также с высоким риском кровотечений и др. Показано значение идаруцизумаба — прямого блокатора действия дабигатрана этексилата

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кровотечения, дабигатрана этексилат, идаруцизумаб.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Баранова Е.И.* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Инсти-

тута сердечно-сосудистых заболеваний, зав. НИЛ метаболического синдрома, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики и зав. кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников, ORCID: 0000-0003-1126-4282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): baranova.grant2015@yandex.ru

 $\Phi\Pi$ — фибрилляция предсердий, BO3 — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, OHMK — острое нарушение мозгового кровообращения, Π OAK — прямые оральные антикоагулянты, PKИ — рандомизированные клинические исследования, P4A — радиочастотная аблация, Φ Π — фибрилляция предсердий, P4KB — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 15.10.2019 Рецензия получена 23.10.2019 Принята к публикации 15.11.2019



Для цитирования: Баранова Е.И., Кобалава Ж.Д. Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):133–141 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141

Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations

Baranova E.I.^{1,2}, Kobalava Zh.D.³

The review discusses the problem of patient-oriented choice of anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation (AF). The efficacy and safety profile of dabigatran etexilate and a group of patients with advantage of dabigatran application: patients with a high risk or history of ischemic stroke, patients who are indicated for combination antithrombotic therapy, and patients with a high risk of emergency surgical interventions and procedures, as well as with a high risk of bleeding, etc. The place of idarucizumab, a direct dabigatran etexilate antagonist, is shown.

Key words: atrial fibrillation, bleedings, dabigatran etexilate, idarucizumab.

Conflicts of Interest: the article was prepared with the support of Boehringer Ingelheim. The fact of support did not influence on the opinion of the author.

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

В настоящее время прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) все чаще используются для предупреждения инсульта и системных эмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), т.е.

Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282.

Received: 15.10.2019 Revision Received: 23.10.2019 Accepted: 15.11.2019

For citation: Baranova E.I., Kobalava Zh. D. Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):133–141. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141

при отсутствии механического протеза клапана или умеренного/тяжелого стеноза митрального клапана. Преимущества ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К очевидны: простота в применении, отсут-

ствие необходимости лабораторного контроля антикоагуляционной активности (в большинстве случаев), более высокая или сопоставимая эффективность по предупреждению инсультов и системных эмболий и большая безопасность вследствие меньшей частоты внутричерепных кровоизлияний [1, 2].

Очевидно, что выбор антикоагулянта, в т.ч. персонифицированный выбор — актуальная проблема, которую практикующие врачи решают ежедневно. Наряду с общностью, ПОАК имеют и различия, касающиеся химического состава, кратности применения, фармакокинетики препаратов, путей их метаболизма, точек приложения, эффективности и безопасности [3]. Дабигатрана этексилат — прямой антагонист тромбина — первый ПОАК, созданный и одобренный для предупреждения инсульта и системных эмболий при неклапанной ФП. Позже для клинического применения были одобрены прямые ингибиторы Х фактора: апиксабан, ривароксабан, эдоксабан. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования (РКИ), сопоставляющие эффективность и безопасность прямых антикоагулянтов. В крупных РКИ проводилось сопоставление отдельных ПОАК с антагонистом витамина К варфарином. Исходя из этого, выбор оптимального антикоагулянта у конкретного пациента нередко представляется затруднительным.

Вместе с тем, следует учитывать то обстоятельство, что индивидуальный подход к антикоагулянтной терапии у пациента с ФП должен заключаться в выборе конкретного препарата для тех групп пациентов, которые получат преимущество от его назначения, и этот выбор должен основываться на показателях безопасности и эффективности препарата, продемонстрированных в клинических исследованиях и в реальной клинической практике. Целью данной статьи является анализ ключевых особенностей применения дабигатрана в тех группах пациентов, которые максимально выиграют от клиникофармакологических особенностей данного препарата.

Пациенты с высоким риском инсульта и с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут.— единственный ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта — на 24%, а сердечнососудистой смертности — на 15%, что было показано в РКИ RE-LY [4]. Данный эффект дабигатрана продемонстрирован в исследовании RE-LY как в общей популяции больных с ФП и факторами риска инсульта, так и в подгруппе пациентов с ФП и инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе [5]. При этом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. в сравнении с варфарином характеризовался меньшим риском всех кровотечений, внутричерепных кровотечений, геморрагических инсультов

и кровотечений, угрожающих жизни. На фоне применения этой дозы дабигатрана риск больших кровотечений был сопоставим с частотой этих осложнений на фоне лечения варфарином. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. не уступает варфарину в снижении риска ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности при меньшем риске больших кровотечений, внутричерепных кровотечений, геморрагических инсультов, жизнеугрожающих кровотечений и фатальных кровотечений [4]. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., по мнению многих экспертов, — препарат выбора у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, так как у таких больных вероятность повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза резко возрастает [5, 6]. Эффективность и безопасность дабигатрана, продемонстрированные в общей популяции пациентов в исследовании RE-LY, получавших дабигатран, не зависели от риска инсульта у пациентов по шкале CHADS, т.е. были свойственны и пациентам очень высокого риска инсульта [7]. В исследовании RE-LY были представлены пациенты с различным риском инсульта, в т.ч. 32,5% пациентов с числом баллов от 3 до 6 по шкале CHADS, т.е. риск инсульта у них был высоким и очень высоким [7].

Согласно клиническим рекомендациям CHEST и мнению экспертов, опубликованному в 2018г, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. рекомендуется пациентам с высоким риском ишемического инсульта как единственный препарат, превзошедший варфарин по эффективности при условии оценки риска кровотечений и наблюдения за пациентом, а также при отсутствии противопоказаний [8]. Еще одним аргументом в пользу назначения дабигатрана при высоком риске ишемического инсульта является то, что лишь для этого препарата в странах Европы, Америки, в Австралии и в Российской Федерации (РФ) зарегистрирован специфический антагонист — идаруцизумаб (Праксбайнд[®]), который, в соответствии с показаниями к применению, может использоваться для нейтрализации антикоагулянтного эффекта не только при жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении, но также при необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или процедуры.

Очевидно, что назначение антикоагулянта пациенту с ФП позволяет существенно снизить риск развития ишемического инсульта, но не исключает возникновение ОНМК полностью. Кроме того, следует принимать во внимание, что антикоагулянтная терапия является эффективным методом предотвращения кардиоэмболического инсульта, но менее действенна в отношении предотвращения других подтипов ишемического инсульта.

Как известно, с целью обеспечения наилучшего исхода пациенту с ишемическим инсультом показана

Таблица 1
Клинические группы пациентов с неклапанной ФП и высоким риском инсульта,
которые получат максимальное клиническое преимущество при использовании дабигатрана этексилата

1	Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе
2	Очень высокий риск инсульта
3	Пароксизмальная или персистирующая ФП, сопровождающаяся клиническими симптомами у пациентов, которым может планироваться выполнение катетерной аблации
4	Сопутствующая ишемическая болезнь сердца
5	Необходимость проведения комбинированной антитромботической терапии (ПОАК в сочетании с антиагрегантами) после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием
6	Хронические заболевания, при которых высока вероятность экстренных хирургических вмешательств (вентральная грыжа, ЖКБ, хронический холецистит, МКБ, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, онкологические заболевания)
7	Высокий риск травматизма (пациенты с высоким риском падений, пожилые пациенты, пациенты с остеопорозом, водители, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм)
8	Высокий риск кровотечений

немедленная реваскуляризация, и основным методом лечения в данном случае является внутривенный тромболизис, осуществляемый путем введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — препарата алтеплазы. Вместе с тем, выполнение тромболитической терапии пациентам, которые находятся под действием антикоагулянта, противопоказано. Выполнение тромболитической терапии возможно только в том случае, если с момента появления первых симптомов ОНМК прошло не более 4,5 ч, что делает практически невозможным применение данного метода лечения у пациентов, получающих антикоагулянты. Для дабигатрана ситуация иная в связи с наличием у него специфического антагониста — препарата идаруцизумаб (Праксбайнд[®]), введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтый эффект и выполнить пациенту тромболизис.

После одобрения идаруцизумаба к применению в США, Европе, Австралии и в других регионах, опубликована серия работ, продемонстрировавших эффективность и безопасность проведения тромболизиса при ишемическом инсульте после введения идаруцизумаба пациентам, получавшим дабигатран [9, 10]. В 2019г Кегте Р, et al. опубликовали результаты ретроспективного анализа введения идаруцизумаба 112 пациентам, получавшим дабигатран в реальной клинической практике в Германии, в т.ч. 74 пациентам с ишемическим инсультом и 38 с геморрагическим [11]. У 87% пациентов, которым был выполнен тромболизис после блокирования действия дабигатрана, неврологическая симптоматика существенно уменьшилась — на 6 пунктов по шкале NIHSS. Из 38 пациентов с внутричерепным кровотечением, которым был введен идаруцизумаб, клиническое улучшение достигнуто у 92% пациентов (неврологическая симптоматика уменьшилась на 4 пункта по шкале NIHSS) [11].

Поскольку дабигатран является единственным ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфи-

ческий антагонист, возможность выполнения внутривенного тромболизса для лечения ишемического инсульта при наличии лабораторных признаков антикоагулянтного эффекта существует только при условии, если пациент получал дабигатран [12-14]. Этот факт следует принимать во внимание при выборе антикоагулянта для профилактики инсульта у пациента с ФП. В популяции пациентов высокого риска инсульта, в т.ч. у пациентов с инсультом и ТИА в анамнезе, следует рассмотреть возможность назначения дабигатрана (табл. 1).

Пациенты с высоким риском экстренных хирургических вмешательств, падений и травм

Известно, что хирургические вмешательства подразделяются на три категории: экстренные, срочные и плановые. Под экстренными подразумеваются хирургические вмешательства, для которых эффективность и исход лечения зависят от сроков их выполнения, и они должны быть выполнены немедленно после установления диагноза, обычно при острых заболеваниях. Эффективность и исход срочных хирургических вмешательств также зависят от сроков их выполнения, но они могут быть отложены на некоторое время с целью подготовки пациента к операции. Исход плановых хирургических вмешательств не зависит от сроков их выполнения, в связи с чем пациент может быть подготовлен к операции заранее. При необходимости выполнения плановых операций/инвазивных процедур у пациентов, получающих ПОАК, у врача есть возможность посоветоваться со специалистом, назначившим антикоагулянт, и в случае, если это необходимо и возможно, прервать прием препарата, уточнить оптимальные временные интервалы и тактику ведения пациента. Проблемы с ведением пациента, получающего антикоагулянты, как правило, возникают в случае экстренных и, иногда, срочных хирургических вмешательств.

Выполнение экстренных оперативных вмешательств у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. ПОАК, крайне рискованно из-за выраженной гипокоагуляции и чрезвычайно высокого риска кровотечения. В то же время, выполнение отсроченного вмешательства приведет к неблагоприятному исходу лечения. Следовательно, пациенту, получающему антикоагулянт и нуждающемуся в экстренной операции или процедуре, требуется быстрая нейтрализация эффекта антикоагулянта.

Дабигатран — единственный ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический антагонист идаруцизумаб, для которого есть показание — необходимость выполнения неотложной операции или процедуры [12]. Введение идаруцизумаба позволяет быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект дабигатрана и своевременно выполнить экстренное хирургическое вмешательство. В проспективном когортном исследовании III фазы RE-VERSE AD (Study of the REVERSal Effects of idarucizumab in patients on Active Dabigatran) было доказано, что среди 197 пациентов, которым было выполнено экстренное хирургическое вмешательство, нормальный гемостаз во время операции был у 93,4% пациентов [15]. Попытка нейтрализации антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих другие ПОАК, на сегодняшний день возможна лишь с применением неспецифических методов (таких как внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного фактора VIIa и других), однако данные об эффективности и безопасности применения этих методов лечения у пациентов, получающих ПОАК, на сегодняшний день ограничены. Кроме того, использование концентрата протромбинового комплекса может быть ассоциировано с риском тромботических осложнений [16]. На сегодняшний день в Европе и Соединенных Штатах Америки [17, 18] зарегистрирован также антагонист ингибиторов Ха фактора, препарат андексанет-альфа — модифицированный инактивированный человеческий рекомбинантный фактор Ха. Вместе с тем, важно отметить, что в клинических исследованиях данного препарата изучались лишь пациенты с жизнеугрожающими или неконтролируемыми кровотечениями [19]. Возможность использования препарата у пациентов, которым требуется выполнение экстренных хирургических вмешательств или процедур, в клинических исследованиях андексанета-альфа не оценивалась. По этой причине, согласно и европейской, и американской инструкции по медицинскому применению андексанета альфа, препарат показан к применению только у пациентов с неконтролируемыми и жизнеугрожающими кровотечениями [17, 18]. Отсутствие возможности применения препарата андексанета альфа для нейтрализации антикоагулянтного эффекта ингибиторов Ха фактора при необходимости выполнения

экстренных хирургических вмешательств или процедур, по всей видимости, обусловлено особенностями применения препарата: для обеспечения полной нейтрализации антикоагулянтного эффекта, помимо болюсного введения препарата, требуется также последующая внутривенная инфузия продолжительностью до 2 ч. Для применения на территории РФ в настоящее время препарат андексанет альфа не зарегистрирован [20].

Вероятность выполнения экстренных хирургических вмешательств велика у многих пациентов. В первую очередь, это пациенты с высоким риском травматизма, к которым относятся пациенты с высоким риском падений: пожилые люди, пациенты с ожирением, остеопорозом, и пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм. Особую озабоченность вызывают пожилые пациенты с риском падений. Согласно глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота падений у людей в возрасте 65 лет и старше составляет 28-35% ежегодно [21]. В 20-30% случаев падения приводят к травмам средней и тяжелой степени тяжести, а каждый шестой пациент нуждается в неотложной помощи [21]. Следует отметить, что одним из ключевых факторов возникновения переломов у пожилых пациентов является остеопороз. Известно, что остеопороз выявляется у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины старше 50 лет [22], а переломы, связанные с этим заболеванием, характеризуются неблагоприятным прогнозом — 20-27% женщин, перенесших перелом бедра, умирают в течение года [23].

Кроме этого, вероятность возникновения ургентных ситуаций, при которых необходима экстренная операция, повышена у пациентов с хроническими заболеваниями: вентральной грыжей, желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом, мочекаменной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологическими заболеваниями и другими. Эти заболевания широко распространены, в т.ч. и в РФ. Проведение массовых скрининговых исследований у жителей Москвы показало, что частота встречаемости желчнокаменной болезни у взрослых составляет 37,6%, а среди лиц старше 60 лет — у 69% женщин и 31% мужчин [24].

Как уже отмечалось выше, благодаря наличию у дабигатрана специфического антагониста, для пациентов, получающих данных антикоагулянт существует возможность быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта путем введения специфического антагониста [16]. Исходя из этого, при выборе антикоагулянта для пациентов с ФП целесообразно учитывать риск выполнения данному пациенту экстренного хирургического вмешательства. Очевидно, что пациентам с повышенным риском экстренных хирургических вмешательств целесообразно назначение дабигатрана.





- У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином при выборе дозы в соответствии с инструкцией.
- ** Разработанный специально для конкретного HOAK и действующий только в отношении него

аврасотанным специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него

денняя информация по применение певарственного преварата Параватей (РКАОХАР). МНИ действующий технопал, парагенения обремых катоули, Сеятае орна катоули, Сеятае орна катоули содрожит действующий електориза отношная по действующий отношения по применения по преварательного мерений профилактива мекупала. Оситанных трембозмогный и комкение сертемно-сродству светьтом их вем (ТПВ) и/или громбозмобния негочной агрему (ТЭЛА) и профилактива смертемных косодов, вызываемых стими заболеваемнями, профилактива решдиверующего громбоза гнубозих евент (ТПВ) и/или громбозмобния негочной агрему (ТЭЛА) и профилактива смертемных косодов, вызываемых стими заболеваемнями, профилактива решдиверующего громбоза гнубозих евент (ТПВ) и/или громбозмобния негочной агрему (ТЭЛА) и профилактива смертемных косодов, вызываемых стими заболеваемнями, профилактива решдиверующего громбоза гнубозих евент обтемного или превежного крементемного и превежного крементемного кремент



Пациенты с высоким риском кровотечений

В соответствии с рекомендациями международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis), применение идаруцизумаба при кровотечении оправдано в случае развития неконтролируемого большого кровотечения или кровотечения в критический орган или в замкнутое пространство (интраспинальное, интраокулярное, перикардиальное, легочное, ретроперитонеальное, интрамускулярное с синдромом сдавления) при условии последнего приема дабигатрана в течение <72 ч и лабораторных признаков гипокоагуляции. В исследовании RE-VERSE AD после введения идаруцизумаба у 67% пациентов большое кровотечение прекратилось в течение 24 ч, медиана достижения времени гемостаза — 2,5 ч [15].

Для других ПОАК при развитии тяжелых кровотечений возможно использование только неспецифических методов лечения (введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VIIa фактора), однако данные об их эффективности и безопасности у пациентов, получающих ПОАК, ограничены, а применение концентрата протромбинового комплекса, как уже было сказано, может быть ассоциировано с повышением риска тромботических осложнений. Свежезамороженная плазма не рекомендована для быстрого прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК [25]. Это связано с тем, что для преодоления подавления активности тромбина или Ха фактора необходимо введение больших объемов плазмы, которые могут вызывать перегрузку объемом, аллергические реакции и трансфузионные повреждения легких.

У пациентов с высоким риском травматизма (водители, у которых вероятность травм вследствие дорожно-транспортных происшествий особенно высока, пациенты с высоким риском падений, пожилые пациенты, пациенты с остеопорозом, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм) нередко возникают угрожающие жизни кровотечения, особенно на фоне применения антикоагулянтов. У пациентов, получающих дабигатран, в случае тяжелого кровотечения, в т.ч. вследствие травмы, есть возможность быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта с помощью специфического антагониста, что отличает данный ПОАК от других препаратов данного класса [16].

Пациенты с показаниями для радиочастотной изоляции устьев легочных вен

У пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, сопровождающейся клиническими симптомами, при отсутствии эффекта от антиаритмической терапии или при наличии противопоказаний к антиаритмическим препаратам методом лечения ФП может быть катетерная радиочастотная аблация

(РЧА) — изоляция устьев легочных вен. В исследовании RE-CIRCUIT проведено сравнение безопасности РЧА на фоне непрерывной терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. или варфарином, риск больших кровотечений на фоне лечения дабигатраном был на 77% ниже, чем на терапии варфарином [26-28]. Дабигатран — единственный препарат, продемонстрировавший такое преимущество по сравнению с варфарином, поэтому дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. — единственный ПОАК, для которого, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, катетерная аблация может быть выполнена на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии [13, 29, 30].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2017) и международному консенсусу экспертов по катетерной и хирургической аблации устьев легочных вен при ФП (2018), выполнение катетерной аблации на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии дабигатраном имеет наивысший уровень доказательности (Класс 1, уровень А) в сравнении с ривароксабаном (Класс 1, уровень BR) и апиксабаном (класс 2A, уровень B-NR). На момент публикации консенсуса результаты клинического исследования апиксабана AXAFA-AFNET5 еще не были опубликованы [31, 32]. Кроме высокого уровня доказанности в этой клинической ситуации, проведение РЧА на фоне терапии дабигатраном более безопасно, так как в случае развития периоперационных кровотечений, в т.ч. гемоперикарда — редкого, но чрезвычайно серьезного осложнения процедуры, использование специфического антагониста дабигатрана идаруцизумаба позволяет быстро нейтрализовать эффект антикоагулянта и улучшить прогноз [12, 33]. Следовательно, при назначении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. пациенту с ФП, который потенциально может рассматриваться как кандидат для выполнения аблации устьев легочных вен, можно избежать перерыва и изменения пероральной антикоагулянтной терапии на этапе подготовки и выполнения РЧА и обеспечить возможность более безопасного проведения этой процедуры.

Пациенты с ФП и ишемической болезнью сердца

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), безусловно, получают преимущество от назначения дабигатрана. Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут.—единственный из зарегистрированных в РФ ПОАК, который продемонстрировал снижение сердечнососудистой смертности в сравнении с варфарином в исследовании ІІІ фазы RE-LY по профилактике инсульта у пациентов с ФП [4]. ИБС диагностиро-

вана у 31% пациентов, включенных в исследования RE-LY [34]. Во-вторых, дабигатран — ПОАК, для которого доказано превосходство или не меньшая эффективность, в сравнении с варфарином, по профилактике инсульта у пациентов с ФП в дозировках, рекомендованных инструкцией для применения в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий [13, 29, 30, 35, 36]. Метаанализ, в который включено более 58606 пациентов, показал, что терапия ПОАК, в т.ч. дабигатраном, в сравнении с варфарином не сопровождается повышением риска развития инфаркта миокарда [37]. В-третьих, у пациента с ИБС при развитии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в ряде случаев может возникнуть необходимость выполнения экстренного шунтирования коронарных артерий. Наличие у дабигатрана специфического антагониста позволяет быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект и экстренно выполнить хирургическое вмешательство по реваскуляризации миокарда.

Пациенты, которым показано назначение комбинированной антитромботической терапии

Комбинированная терапия ПОАК в сочетании с антиагрегантом или с двумя антиагрегантами в составе двойной или тройной антитромботической терапии после выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий показана больным с ФП и высоким риском инсульта. В этой клинической ситуации существует необходимость применения комбинированной терапии, так как двойная антиагрегантная терапия предупреждает тромбоз стента, но недостаточна для профилактики инсульта. В свою очередь, терапия антикоагулянтом предупреждает инсульт, но недостаточна для профилактики тромбоза стента. Однако комбинированная терапия увеличивает риск больших кровотечений: двойная антитромботическая терапия увеличивает их риск на 45-95%, а тройная в 4-5 раз [38].

Исследование RE-DUAL PCI продемонстрировало, что применение двойной терапии (дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. в комбинации с одним ингибитором P2Y₁₂ рецепторов) у пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий, ассоциировано со снижением риска больших и клинически значимых кровотечений на 28% в сравнении с комбинированной терапией, основанной на варфарине [39, 40]. На фоне терапии дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут. в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ рецепторов риск больших и клинически значимых кровотечений на 48% ниже, в сравнении с комбинированной терапией, основанной на варфарине. При этом двойная терапия, в состав которой входил дабигатран, в сравнении с комбинированной терапией с варфа-

рином, продемонстрировала не меньшую эффективность в отношении влияния на комбинированный показатель эффективности "тромбоэмболические события, смерть или незапланированная реваскуляризация" [39, 40]. Согласно практическому руководству Европейской ассоциации по нарушениям ритма сердца (EHRA) по применению прямых антикоагулянтов (2018), при инициации комбинированной антитромботической терапии пациенту с ФП, перенесшему стентирование коронарных артерий "до получения результатов соответствующих исследований с апиксабаном и эдоксабаном, двойная терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. представляется предпочтительным режимом по сравнению с тройной терапией для большинства пациентов в соответствии с результатами исследований RE-LY и RE-DUAL PCI" [3]. Двойная терапия с дабигатраном 110 мг 2 раза/сут. или ривароксабаном 15 мг 1 раз/сут. (10 мг у пациентов с нарушением функции почек) представляется разумной альтернативой для пациентов с высоким риском кровотечений при условии, что дабигатран или ривароксабан сами по себе являются адекватным выбором для конкретного пациента с учетом его возраста, сопутствующих заболеваний, лекарственных взаимодействий и прочих факторов [3]. При этом следует иметь в виду тот факт, что доза ривароксабана 15 мг в сут. у больных с ФП без нарушений функции почек и 10 мг при клиренсе креатинина <50 мл/мин не изучены с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий. В 2019г опубликованы результаты клинического исследования AUGUSTUS, в котором у больных с ИБС и плановым либо экстренным ЧКВ, а также у пациентов, получавших фармакотерапию при остром коронарном синдроме, проведен анализ различных режимов терапии, основанной на применении апиксабана, в сравнении с комбинированной терапией, основанной на варфарине [41]. На фоне лечения апиксабаном кровотечений у больных было меньше, но среднее значение времени терапевтического диапазона у больных, получавших варфарин составило 56%, тогда как в исследовании RE-DUAL PCI - 64%.

При выборе антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов после стентирования коронарных артерий следует учитывать тот факт, что эти пациенты являются больными высокого риска кровотечения и такая терапия ассоциирована с риском неблагоприятных исходов — внутрибольничная смертность повышается более, чем в 2 раза [42]. Для пациентов, получающих дабигатран, благодаря наличию специфического антагониста, идаруцизумаба, существует возможность быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект при развитии кровотечения, угрожающего жизни пациента, или при кровотечении в жизненно важный

орган. Значимость наличия специфического антагониста в этой клинической ситуации также определяется тем, что пациент, перенесший стентирование коронарных артерий, — пациент высокого риска тромбоза стента и повторного инфаркта, что может потребовать экстренного выполнения шунтирования коронарных артерий. В подобной ситуации введение специфического антагониста пациенту, получающему дабигатран, позволит быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект препарата и своевременно выполнить необходимое хирургическое вмешательство.

Известно, что при назначении пациенту с ФП антикоагулянтной терапии, необходимо принимать во внимание возраст пациента. Ниже мы предлагаем основные соображения, которые следует учитывать при назначении терапии дабигатраном.

Пациенты моложе 75 лет

Исследование RE-LY продемонстрировало, что у пациентов в возрасте до 75 лет применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. ассоциировано с наиболее благоприятным профилем безопасности: риск больших кровотечений и внутричерепных кровотечений ниже, чем на фоне терапии варфарином, на 30% и 57%, соответственно, при сопоставимом с варфарином риске больших желудочно-кишечных кровотечений [43]. Следует заметить, что согласно субанализу исследования RE-LY, эффекты дабигатрана в сравнении с варфарином в отношении рисков больших кровотечений у пациентов до 75 лет не зависят от клиренса креатинина, т.е. при назначении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. пациенту в возрасте моложе 75 лет и значениях клиренса креатинина выше 30 мл/мин можно ожидать, что риск больших кровотечений будет ниже, чем на варфарине [44]. В связи с этим очевидно, что именно пациенты моложе 75 лет получат максимальное преимущество от применения дабигатрана, поскольку им может быть назначена оптимальная доза — 150 мг 2 раза/сут., которая в данной популяции пациентов обладает максимальной эффективностью и более безопасна, чем варфарин, в отношении геморрагических рисков. Эффективность дабигатрана в сравнении с варфарином не зависит от возраста пациентов и, кроме того, лишь дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. предупреждает ишемический инсульт при ФП лучше, чем варфарин [43].

Пациенты старше 75 лет

У пациентов старше 80 лет инструкция по медицинскому применению дабигатрана рекомендует

назначение препарата в дозе 110 мг 2 раза/сут. (в возрасте 75-80 лет доза препарата 110 мг 2 раза/сут. может быть выбрана по усмотрению лечащего врача). У пациентов старше 75 лет применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. ассоциировано с меньшим, чем на фоне применения варфарина, риском внутричерепных кровотечений (на 58%), сопоставимым с варфарином риском больших кровотечений, более высоком, чем на варфарине, риске желудочно-кишечных кровотечений и сопоставимом с варфарином риском больших не желудочно-кишечных кровотечений [43].

Следует подчеркнуть значение дабигатрана у пациентов старческого возраста, так как возраст старше 75 лет является одним из самых значимых факторов риска инсульта, в т.ч. ишемического. Кроме того, у пожилых пациентов риск падений, травм, а также ургентных состояний, связанных с обострением имеющихся хронических заболеваний, особенно высок [45]. По данным отчёта Национальной службы здравоохранения Англии (NHS) с 2017 по 2018гг, в отделение интенсивной терапии было госпитализировано на 92% больше пациентов в возрасте 70-74 лет в сравнении с пациентами 50-54 лет [46]. Следовательно, у больных старше 75 лет повышена вероятность ситуаций, в которых оказание медицинской помощи пациенту будет определяться возможностью быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК. Исходя из этого, применение дабигатрана у пациента старше 75 лет означает возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта и своевременного оказания ему необходимой медицинской помощи в экстренной ситуации.

Таким образом, дабигатран — единственный ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический антагонист. Следовательно, при высокой вероятности травм и связанных с ними кровотечений, экстренных хирургических вмешательств или диагностических процедур, при необходимости экстренного прекращения антикоагулянтного эффекта (проведение тромболизиса, экстренного коронарного шунтирования) преимущество имеют те пациенты, которые получают дабигатрана этексилат — антикоагулянт, действие которого можно быстро прекратить с помощью введения идаруцизумаба и оказать им своевременную медицинскую помощь.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation development in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2019;139:e000-e000. doi:10.1161/CIR.000000000000665.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol. 2010;9(12):1157-63. doi:10.1016/ S1474-4422(10)70274-X.
- Lip GYH, Lane DA. Matching the NOAC to the patient: remember the modifiable bleeding risk factors. JACC. 2015;66,21:2282-84. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.086.
- Idgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Ann Intern Med. 2011;155(10):660-7. doi:10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00004.
- Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2018;154(5):1121-201. doi:10.1016/j. chest.2018.07.040.
- Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. Stroke. 2016;47:1936-8. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013550.
- Mutzenbach JS, Pikija S, Otto F, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after reversal with idarucizumab: a case report. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3:889-92. doi:10.1002/acn3.346.
- Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M. Idarucizumab in patients treated with dabigatran suffering cerebral ischemia or intracranial hemorrhage: a retrospective case series from Germany. Home Stroke. 2019;50(suppl.1): abstr.84. doi:10.1161/str.50.suppl_1.84.
- Instructions for medical use of the drug Praxbind, RU № LP-005017. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Праксбайнд, РУ № ЛП-005017.
- Instructions for use of the drug for medical use Pradaxa. RU: 75/110 mg LSR-007065/09; 150 mg-LP-000872. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®. PУ: 75/110 мг ЛСР-007065/09; 150 мг-ЛП-000872.
- Shamalov NA, Khasanova DR, Stakhovskaya LV, et al. Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol. M., 2019. 80 p. (In Russ.) Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В. и другие. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. М., 2019. 80 c.
- Pollack CV Jr, Relly PA, van Ryan J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal ful cohort analysis. N Engl J Med. 2017;377:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
- 16. Revishvili ASh, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of emergency and emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliation document of an interdisciplinary expert group. Bulletin of Arrhythmology. 2018;92:59-72. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Шляхто Е. В., Замятин М. Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018;92:59-72. doi:10.25760/VA-2018-92-59-72.
- ANDEXXA US prescribing information; https://www.portola.com/wp-content/uploads/ Andexxa-prescribing-information-pdf.pdf (4 October 2019)
- ONDEXXIA SmpC; EMA; https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/ondexxya-epar-product-information_en.pdf (4 October 2019)
- 19. www.clinicaltrials.gov (4 October 2019)
- State register of medicines. (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств; www.grls.rosminzdrav.ru (4 October 2019)
- WHO global report on falls prevention in older age. World Health Organization 2007. P.48 http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf (10 September 2019).
- Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2017;63(6):392-426. (In Russ.) Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi:10.14341/probl2017636392-426.
- Miller C. Survival and ambulation following hip fracture. J Bone Joint Surg. 1978;60(7):930-34. ISSN Print: 0021-9355.
- Dorofeenkov ME, Lee ED, Kuznetsov OO, Konev YuV. Risk factors, clinical features and the prevalence of cholelithiasis in the elderly and senile in Moscow. Clinical Gerontology. 2013;3-4:30-5. (In Russ.) Дорофеенков МЕ, Ли ЕД, Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Факторы риска, особенности клинического течения и распространен-

- ность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве. Клиническая геронтология. 2013:3-4:30-5.
- Fries D, Giurea A, Gutl M, et al. Management of dabigatran-induced bleeding expert statement. Wien Klin Wochenschr 2013;125:721-9. doi:10.1007/s00508-013-0430-3.
- Calkins H, Nordaby M, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017;376(17):1627-36. doi:10.1056/ NF.IMoa1701005
- Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J. 2015;36(28):1805-11. doi:10.1093/eurheartj/ehy176.
- Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. Eur Heart J. 2018;39(32):2942-55. doi:10.1093/eurhearti/ehy176.
- Instructions for medical use of the drug Xarelto: LP-001457. (In Russ.) Инструкция
 по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто: ЛП-001457.
- Instructions for medical use of the drug Eliquis: LP-002007, L P-001475. (In Russ.)
 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эликвис: ПП-002007 ПП-001475.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace, 2018;20(1):e1-e160. doi:10.1093/europace/eux274.
- 32. Revishvili ASh, Antonchenko IV, Ardashev AV, et al. Arrhythmology: Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. М.: GEOTAR Media. 2010. 304 р. (In Russ) Ревишвили А. Ш., Антонченко И. В., Ардашев А. В., и др. Аритмология: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 304 с. ISBN 978-5-9704-1484-2.
- Kozluk E, Rodkiewicz D, Piatkowska A, et al. Safety of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation patients treated with dabigatran when idarucizumab is available (RCDD code: VIII). J Rare Cardiovasc Dis. 2018;(398):281-3. doi:10.20418/jrcd.v3i8.337.g250.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. Circulation. 2012;125(5):669-76. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.111.055970.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Zelniker TA, Ruff CT, Antman EM, Giugliano RP. The efficacy and safety of non-vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018 Oct 15:2048872618796990. doi:10.1177/2048872618796990.
- Fanaroff A. Hasselblad V, Roe MT, et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. Intern J Cardiol. 2017;241:87-96. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.046.
- 39. Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A prospective, randomized, phase 3b study comparing the safety and efficacy of dual antithrombotic therapy with dabigatran etexilate versus warfarin triple therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have undergone percutaneous coronary intervention with stenting. Clin Cardiol. 2016;39(10):555-64. doi:10.1002/clc.22572.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377(16):1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;380:1509-24. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
- Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. Association between bleeding events and inhospital mortality after percutaneous coronary intervention. JAMA. 2013;309(10):1022-9. doi:10.1001/jama.2013.1556.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- Healey JS, Eikelboom JW, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. ACC.10, 59th Ann Sci Sess and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology. Mar 2010, Poster, Abstract: JACC 2010;55(10A);A4.E37. doi:10.1016/S0735-1097(10)60038-1.
- Danilova IA. Mortality of the elderly from external causes in Russia. Demographic Review. 2014;1(2):56-84. (In Russ.) Данилова И.А. Смертность пожилых от внешних причин в России. Демографическое обозрение. 2014;1(2):56-84. doi:10.17323/demreviewv1i2.1817.
- Hospital outpatient activity, 2017-18 in English NHS hospitals. National statistics. https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/hospital-admitted-patient-care-activity/2017-18 (10 September 2019).

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции

Сорокина А.Г., Орлова Я.А.

Статья представляет собой аналитический обзор клинических исследований, посвященных изучению структурных и функциональных изменений в сердце при сахарном диабете. Обобщены современные данные о механизмах развития диабетической кардиомиопатии, возможностях ее профилактики и лечения. Особое внимание уделено особенностям энергетического метаболизма миокарда и репликативного старения при этой патологии как перспективным мишеням для терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, диабетическая кардиопатия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию МНОЦ МГУ.

ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия.

Сорокина А.Г.* — врач-терапевт приемного отделения, н.с. отдела возрастассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2310-936X, IRID: 164541088, Орлова Я.А. — д.м.н., зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8160-5612, IRID: 42211081, Scopus Author ID: 24503460300.

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

АМРК — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, IRS — субстрат инсулинового рецептора, PPAR α — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, AГ — артериальная гипертония, AТФ — аденозинтрифосфат, Aцил-KoA — ацил-коэнзим A, ГПП1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДК — диабетическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДПП4 — дипептилпептидазы-4, ЖК — жирные кислоты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ингибиторы HГК2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — фосфокреатинин, ФМО — фракция межклеточного объема, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.03.2019 Рецензия получена 07.10.2019 Принята к публикации 21.10.2019



Для цитирования: Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):142–147 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147

A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options

Sorokina A. G., Orlova Ya. A.

The article is an analytical review of clinical studies of structural and functional cardiac changes in patients with diabetes. Modern data on the mechanisms of the diabetic cardiomyopathy development, the options of its prevention and treatment are summarized. Particular attention is paid to the features of myocardial energy metabolism and replicative aging in this pathology, as promising targets for therapeutic interventions.

Key words: diabetic cardiomyopathy, diabetic cardiopathy, diabetes, chronic heart failure.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was conducted within the framework of the State Assignment of Medical Research and Educational Center of Moscow State University.

Moscow State University, Moscow, Russia.

Sorokina A. G. ORCID: 0000-0003-2310-936X, IRID: 164541088, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, IRID: 42211081, Scopus Author ID: 24503460300.

Received: 01.03.2019 Revision Received: 07.10.2019 Accepted: 21.10.2019

For citation: Sorokina A.G., Orlova Ya. A. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):142–147. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147

Количество взрослых с сахарным диабетом (СД) в мире увеличилось с 108 миллионов в 1980г до 422 миллионов в 2014г [1]. СД является не только непосредственной причиной смертельных событий,

но и способствует развитию и прогрессированию других заболеваний. В последние годы активно обсуждается вопрос взаимосвязи СД и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особый интерес

представляют данные о высоких рисках развития ХСН и смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с СД даже при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС). Во Фрамингемском исследовании было показано, что риск развития ХСН увеличивается в 2,4 раза у мужчин и в 5 раз у женщин с СД по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [2]. Уже в 1977г были представлены убедительные данные развития выраженной кардиомиопатии только на фоне сахарного диабета, при этом наличие ИБС исключалось с помощью коронароангиографии. В современном наблюдательном исследовании Khan H, et al. (2018) за 11,4 года наблюдения у 16,7% развилась ХСН, из них 44,2% пациентов страдали СД и ещё 28,2% имели нарушение толерантности к глюкозе, при этом треть (33,1%) не имела в анамнезе ИБС [3].

При сравнении оценки рисков развития осложнений у пациентов с ХСН с низкой и сохранной фракцией выброса (ФВ) было продемонстрировано, что СД является независимым предиктором сердечнососудистой смертности вне зависимости от ФВ. Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с СД 2 типа, был даже выше в группе пациентов с сохранной Φ В (отношение рисков (OP) =2,0 (1,70-2,36)), чем у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка (ОР=1,60 (1,44-1,77)) [4]. Следует отметить, что с возрастом риски развития ХСН у пациентов с СД 2 типа увеличиваются [5], а также в 10 раз увеличивается риск общей смертности при наличии коморбидной патологии ХСН с СД 2 типа у людей старше 65 лет [6].

Таким образом, несмотря на все успехи медикаментозной терапии, сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной смертности у пациентов с СД. В свете глобального старения населения данная проблема приобретает особое социальное значение, а изучение механизмов влияния СД на развитие ХСН и разработка методов замедления прогрессирования этого процесса становятся особенно актуальными.

Вопросы терминологии

Результаты ранних наблюдений уже в 70-х годах позволили предположить, что СД оказывает потенцирующее влияние на прогрессирование фиброза миокарда с развитием диастолической дисфункции вплоть до тяжелой сердечной недостаточности с сохраненной ФВ, а в конечном итоге и с развитием систолической дисфункции. Термин диабетической кардиомиопатии впервые ввёл патолог С. Рублер, определив его как "гипертрофию желудочков с диффузными фиброзными нитями между пучками мышечных волокон и миофибриллярную гипертрофию" [7]. Тем не менее, до сих пор ключевой пробле-

мой остаётся отсутствие общепризнанного и последовательно применяемого определения диабетической кардиомиопатии. Это создаёт определённые трудности в диагностике состояния и проведении сравнительных исследований. Наиболее часто используется в настоящее время определение Американского общества кардиологов, в котором диабетическая кардиомиопатия определяется как наличие аномальных изменений структуры и функций миокарда у пациентов с СД в отсутствие других сердечнососудистых заболеваний, таких как ИБС, гипертония, патология клапанного аппарата [8].

К сожалению, до настоящего времени не сформировались общепринятые представления о патогномоничных симптомах и признаках диабетической кардиомиопатии. Voulgari C, et al. утверждают, что для выставления диагноза необходимо наличие дилатации желудочков или диффузного фиброза миокарда с его гипертрофией и обязательным снижением как систолической, так и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) [9]. В то время как другие специалисты согласны на выявление только диастолической дисфункции или только дилатации желудочков [6]. Согласно Lee MMY, et al. (2019г) минимальными критериями для диагностики диабетической кардиомиопатии являются диастолическая дисфункция ЛЖ и/или снижение ФВ с патологической гипертрофией ЛЖ и интерстициальным фиброзом. При этом не оговаривается, позволяет ли отсутствие изменений на эхокардиографии (ЭхоКГ) исключить диагноз диабетической кардиомиопатии или необходимо отсутствие аномалий по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [10].

В зарубежной литературе первоначально под диабетической кардиомиопатей подразумевались пациенты с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) со сниженной ФВ, встречающейся у пациентов с СД 2 типа и такими микрососудистыми осложнениями, как нефропатия и ретинопатия. Однако в дальнейшем от этого определения отказались из-за верифицированного состояния идиопатической ДКМП с независимо развившимся конкурирующим СД [10].

В отечественной литературе также существует разнообразие в определениях, в связи с использованием терминов, основанных на патофизиологических механизмах развития изменений: кардиомиопатия, кардиопатия, миокардиодистрофия. В настоящее время уже немало известно о влиянии СД на сердце, вероятно, будут найдены и новые механизмы. В связи с этим крайне сложно выбрать термин, который максимально точно охарактеризует именно эту патологию [11]. Однако наиболее часто все же используется термин "диабетическая кардиомиопатия" (ДК). Существенно меньше разночтений относительно фенотипа типичного пациента с ДК — в большинстве работ описывается пациентка пожилого возраста

Таблица 1

Потенциальные терапевтические стратегии для восстановления энергетического баланса миокарда при СД 2 типа [37]

Действующее вещество	Действие		
Ингибирование пируватдегидрогеназы-киназы 1-4			
Дихлорацетат	Активация цикла Кребса.		
	Повышение окислительного метаболизма.		
	Активация пируватдегидрогеназы.		
Ингибирование карнитина пальмитоилтрансферазы-1			
Перхексилин, Амиодарон, Этимоксир, Оксфеницин	Снижение окисления жирных кислот.		
	Повышенное окисление глюкозы.		
Ингибиторы длинноцепочечных 3-кетоацил-СоА-тиолазы			
Триметазидин, ранолазин	Снижение окисления жирных кислот.		
	Повышенное окисление глюкозы.		
ү-бутиробетаингидроксилаза			
Мельдоний	Снижение синтеза I- карнитина.		
	Увеличение окисления глюкозы.		
Активация ацилкарнитиновой трансферазы			
L- карнитин	Стимулирование транспорта жирных кислот через митохондриальную мембрану. Повышенное окисление глюкозы.		

с избыточным весом, некачественным гликемическим контролем и одышкой при умеренной физической нагрузке, с XCH с сохранной ФВ по данным ЭхоКГ [12].

Механизмы влияния СД на миокард

С момента первой попытки описания диабетической кардиомиопатии проблему патофизиологических взаимосвязей ХСН и СД рассматривают, отталкиваясь от изучения динамики изменений миокарда при СД, которые осуществляются сразу несколькими путями. Так, диабетическая ангиопатия вызывает изменения коронарных артерий, влияет на жёсткость сосудистой стенки и может приводить к развитию ИБС [13]. Однако в настоящее время большее внимание уделяется тому, что СД способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и ХСН, в частности, посредством прямого воздействия на миокард, включая инициацию структурных, функциональных и метаболических изменений. В последние годы обсуждается ряд новых патофизиологических механизмов развития ДК и возможности влияния на них препаратами для лечения СД.

Изменения в энергообмене миокарда при СД. С учётом эпидемиологических данных о связи уровня гликемии и развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, сегодня активно сравниваются между собой стратегии терапии гипогликемическими препаратами и сердечно-сосудистыми препаратами [14]. Существует необходимость в новых и эффективных альтернативных терапевтических методах снижения заболеваемости ХСН у пациентов с СД 2 типа. В этом аспекте перспективным является изучение смены энергетических субстратов как потенциальной мишени для

использования фармакологических средств с целью улучшения метаболизма миокарда (табл. 1).

Роль основных субстратов для покрытия энергетических потребностей миокарда в норме выполняют жирные кислоты и глюкоза, их использование регулируется их наличием или отсутствием и определяется на уровне митохондрий и на этапе переноса через мембрану клетки [15]. В настоящее время проводятся исследования лекарственных препаратов, способных влиять на поглощение субстрата митохондриями и клеточной мембраной. Так, на животных было показано, что триметазидин селективно ингибирует последний в цепочке бета-окисления фермент, тем самым влияя на энергетический обмен путем частичного ингибирования окисления ЖК. В 16 рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с ХСН, показано, что триметазидин снижает общую смертность и улучшает ФВ ЛЖ, уменьшает симптомы XCH и снижает уровень NTргоВ NP в плазме [16]. По выводам авторов исследования у пациентов с СД 2 типа и ИБС применение триметазидина снижало инсулинорезистентность [17], однако вопрос предупреждения ХСН у пациентов с СД на ранней стадии в клинических исследованиях пока не изучался.

L-карнитин, ответственный за переход длинноцепочечных ЖК в митохондриальный матрикс, исследовался на животных моделях с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. Мельдоний (производное L-карнитина) продемонстрировал снижение концентрации инсулина в плазме крови и увеличение активности PPAR-α в сердце и печени [18].

В исследовании Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) агонист PPAR-α фено-

фибрат показал статистически незначимое снижение 5-летнего сердечно-сосудистого риска с 14,5 до 13,1%. При этом авторы предполагают, что развитие диабетической кардиомиопатии вызвано не переходом на использование другого субстрата, а отсутствием метаболической гибкости миокарда. В таком случае активация PPAR-α может быть полезна в связи с обеспечением постоянной поддержки метаболических потребностей кардиомиоцитов и предотвращением накопления избытка ЖК. В настоящее время в этой области планируются новые исследования [19].

Влияние диабета на скорость репликативного старения клеток. Гипергликемия, изменении уровня гормонов инсулиноподобного фактора роста 1 и гиперинсулинемия оказывают существенное влияние на микроокружение клеток, запускают воспаление и оксидативный стресс, что не может не сказываться на репликативных процессах в ядре [20]. При СД как первого, так и второго типа продемонстрировано ускоренное укорочение теломер в целом ряде клеток. Так, в ткани миокарда грызунов с СД с диабетической кардиомиопатией уменьшение длины теломер наблюдалось в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках сердца. Также появление диабетической нефропатии коррелирует с длиной теломер при обоих типах диабета [21].

При этом существует предположение, что клеточное старение сердечно-сосудистой системы имеет различные фенотипы в зависимости от причинного фактора: истинного старения или диабета. Так, клеточное старение, вызванное естественным старением как сердца, так и сосудов, в основном ограничивается эндотелиальными клетками [22], тогда как при индуцировании диабетом оно происходит в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах [23]. Можно сделать вывод, что СД может быть одной из причин раннего старения миокарда с укорочением теломер и накоплением стареющих клеток, что ограничивает способность тканей к регенерации, способствуя систолической или диастолической сердечной недостаточности [24].

Таким образом, представленные данные вновь подчеркивают необходимость разобрать особенности метаболических изменений у пациентов с СД 2 типа и требуют дальнейших рандомизированных клинических испытаний.

Кардиопротективный эффект современной гипогликемической терапии и перспективы её применения

Гипогликемические препараты — аналоги ГПП1 [25] и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ингибиторы НГК2) [26], ранее имеющие ограничения в применении у пациентов с ХСН, в настоящее время продемонстрировали не только лучший контроль уровня сахара крови, но и снижение сер-

дечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с С Π 2 типа.

Биологическое действие агонистов ГПП1 направлено на потребление и утилизацию богатых энергией субстратов. При нормальных условиях эндогенный ГПП1 участвует в контроле аппетита и ощущения сытости. Принципиальное ограничение уровня ГПП1 в плазме осуществляется ферментом дипептилпептидазы-4 (ДПП4) и естественным выведением через почки, поэтому в качестве лекарственных препаратов сейчас с успехом используют ингибитор ДПП4 и аналоги ГПП1. Эндогенный ГПП1 оказывает влияние на уровень глюкозы через подавление аппетита, секрецию глюкагона и стимуляцию секреции инсулина. Рецепторы ГПП1 также экспрессируются и в сердце, что даёт возможность воздействия на работу сердца при использовании аналогов ГПП1 [27]. Их действие в сердце осуществляется через синтез цАМФ в кардиомиоцитах или косвенно за счет изменения уровня глюкозы и инсулина в крови.

В исследовании LEADER, где оценивали эффект лираглутида по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, было продемонстрировано значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин. Аналогичные результаты получены при исследовании семаглутида в отношении частоты развития сердечнососудистой смертности, инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по сравнению с плацебо [28]. В исследовании EXCELL оценивали безопасность применения препарата в отношении сердечно-сосудистой системы. Было показано, что эксенатид сопоставим с плацебо в отношении безопасности сердечно-сосудистых событий, но и не даёт преимуществ по сравнению плацебо в отношении кардиопротекции [29].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании FIGHT оценивалось влияние агонистов ГПП1 на прогрессирование сердечной недостаточности. Лираглутид назначался пациентам с верифицированной ХСН с сниженной ФВ, при этом было показано, что препарат не улучшал клинического состояния в амбулаторном периоде, несмотря на предыдущие результаты исследований, показывающие, что терапия агонистами ГПП1 может снизить резистентность миокарда к инсулину у пациентов с тяжелыми кардиопатиями [30]. Не было продемонстрировано преимуществ лираглутида и на достижение вторичных конечных точек по ЭхоКГ, 6-минутный тест с ходьбой и качество жизни пациента. Отрицательный результат авторы объясняли повышением секреции инсулина при использовании ГПП1. И это стало ещё одним доказательством теории о защитной роли инсулинорезистентности. Авторы предполагают, что повышение секреции эндогенного инсулина является неблагоприятным фактором для пациентов с ХСН, и резистентность миокарда к инсулину следует рассматривать как адаптивный механизм для этой группы больных.

Ингибиторы ДПП4 предотвращают распад эндогенного ГПП1 и тем самым оказывают косвенный благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему. Однако результаты многоцентровых наблюдательных исследований не показали положительного влияние ингибиторов ДПП4 на число госпитализаций с XCH. Исследование SAVOR-TIMI 53 продемонстрировало увеличение риска госпитализаций пациентов с ХСН на саксаглиптине на 27% по сравнению с плацебо — препарат не оказывал какого-либо кардиопротективного действия [31]. В метаанализе крупных исследований у пациентов с СД на инкретинах было показано отсутствие повышения риска госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с данными по пациентам со стандартными комбинациями противодиабетических препаратов [32].

Ингибиторы НГК2 снижают частоту гипергликемии у пациентов с СД 2 типа путем уменьшения реабсорбции почечной глюкозы, тем самым увеличивая экскрецию глюкозы с мочой. EMPA-REG OUTCOME исследование показало, что у пациентов с СД 2 типа и высоким риском ССЗ на эмпаглифлозине снижалось количество ИМ, ОНМК и общая смертность, несмотря на довольно скромный эффект контроля гликемии в виде снижения гликозилированного гемоглобина на 0,4% в течение 94 дней [26]. Программа испытаний CANVAS, где оценивали эффект канаглифлозина, показала, что пациенты с СД 2 типа и высоким риском ССЗ имели значительно более низкий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и ОНМК при приеме ингибиторов НГК2, чем те, кто получил плацебо, но чаще подвергались оперативным лечениям по поводу ампутаций [33]. В исследовании DECLARE показано, что назначение дапаглифлозина не увеличивало частоту развития серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и несколькими факторами риска развития ССЗ или верифицированной сердечно-сосудистой патологией. Также продемонстрировано статистически значимое снижение количества госпитализаций по поводу ХСН и сердечнососудистой смертности [34].

В ретроспективном исследовании CVD-REAL, с оценкой количества госпитализаций по поводу XCH и общей смертности у пациентов с СД 2 типа, получавших ингибиторы НГК2, сравнивали с группой пациентов на других препаратах, снижающих уровень глюкозы. Было показано, что лечение ингибиторами НГК2 приводило к относительному сниже-

нию риска госпитализации от ХСН на 39% и снижению общей смертности на 51%. Важно отметить, что в это исследование включались пациенты с не диагностированными ССЗ, что кардиопротективный эффект от этой группы препаратов можно получить и при низком риске развития ССЗ [35].

На сегодня сформулированы несколько гипотез, которые объясняют защитный эффект ингибиторов НГК2: 1) снижение общего объема плазмы (увеличение гематокрита на 5% ассоциировано с 35% снижением относительного риска госпитализаций от ХСН на эмпаглифлозине); 2) восстановление клеточного энергетического гомеостаза за счет активации АМРК; 3) развитие легкого кетоацидоза, который может улучшать метаболизм миокарда и почечную функцию, учитывая, что окисление кетоновых тел дает больше АТФ на одну потребленную молекулу кислорода, чем окисление пальмитата; 4) выведение глюкозы с мочой обеспечивает снижение потреблённых калорий, что коррелирует с потерей массы тела [36].

Заключение

Наука в настоящее время значительно продвинулась в своем понимании механизмов развития и прогрессирования СД 2 типа. Достигнуты определенные успехи в характеристике метаболического фенотипа диабетической кардиомиопатии и в определении связи между метаболизмом миокарда и его ремоделированием, структурными и функциональными изменениями. СД рассматривается в качестве независимого предиктора развития XCH, а контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа является важным механизмом профилактики сердечной дисфункции и развития ХСН. Тем не менее, основной вопрос — является ли изменение в использовании энергетического субстрата при СД ответственным за развитие ремоделирования сердца с развитием его дисфункции, остается открытым. Также требуются дополнительные исследования в оценке кардиопротективных эффектов уже используемых гипогликемических препаратов и метаболических агентов. Управление метаболизмом миокарда представляется в настоящее время перспективной терапевтической мишенью, а идущие в этой области исследования обещают значительные успехи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию МНОЦ МГУ.

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

Литература/References

- Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. The Lancet. 2016;387:1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. The American Journal of Cardiology. 1974;34(1):29-34. doi:10.1016/0002-9149(74)90089-7.
- Khan H, Anker SD, Januzzi JL Jr, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients With Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease. Journal of Cardiac Failure. 2019;25(2):78-86 doi:10.1016/j.cardfail.2018.10.015.
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. European Heart Journal. 2008;29(11):1377-85. doi:10.1093/eurheartj/ehn153.
- Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care. 2004;27(8):1879-84. doi:10.2337/diacare.278.1879.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care. 2004;27(3):699-703. doi:10.2337/ diacare.27.3.699.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. The American Journal of Cardiology. 1972;30(6):595-602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Circulation Research. 2018;122(4):624-38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. Vascular Health and Risk Management. 2010;6:883-903. doi:10.2147/VHRM.S11681.
- Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, et al. Diabetic cardiomyopathy. Heart. 2019;105(4):337-45. doi:10.1136/heartinl-2016-310342.
- Qbrezan AG. Controversial questions: "cardiomyopathy" or "myocardiodystrophy"? Vestnik
 of St. Petersburg University. 2014;3:192-208. (In Russ.) Обрезан А.Г. Дискуссионные
 вопросы кардиологии: "кардиомиопатия" или "миокардиодистрофия"? Вестник
 Санкт-Петербургского университета. 2014;3:192-208.
- Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2018;39(48):4243-54. doi:10.1093/eurheartj/ehy596.
- Muhammad IF, Borné Y, Östling Get, et al. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. Diabetes Care. 2017;40(12):1739-45. doi:10.2337/dc17-1071
- Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet. Diabetes & Endocrinology. 2015;3(5):356-66. doi:10.1016/S2213-8587(15)00044-3.
- Randle PJ, Garland PB, Hales SN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet (London, England). 1963:1(7285):785-9. doi:10.1016/s0140-6736(63)91500-9.
- Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(10):913-22. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.027.
- Zhang L, Ding WY, Wang ZH, et al. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. Journal of Translational Medicine. 2016;14(1):109. doi:10.1186/s12967-016-0849-1.
- Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, et al. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. Eur. J. of Pharmacology. 2011; 6589(2-3):277-83. doi:10.1016/j.ejphar.2011.02.019.

- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care. 2009;32(3):493-8. doi:10.2337/dc08-1543.
- Parrinello S, Coppe JP, Krtolica A, et al. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. Journal of Cell Science. 2005;118(Pt 3):485-96. doi:10.1242/ics.01635.
- Katsuumi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Vascular Senescence in Cardiovascular and Metabolic Diseases. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2018;5:18. doi:10.3389/ fc/m 2018 00018
- Gevaert AB, Shakeri H, Leloup AJ, et al. Endothelial Senescence Contributes to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in an Aging Mouse Model. Circulation. Heart Failure. 2017;10(6):e003806. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
- Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. Cardiovascular Research. 2018;114(7):1041-51. doi:10.1093/cvr/ cvv059.
- Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. Genes. 2016;7(9):E58. doi:10.3390/qenes7090058.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England J. of Medicine. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/ NEJMoa1603827.
- Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMc1600827.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. Circulation. 2004;110(8):955-61. doi:10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD.
- Ipp E, Genter P, Childress K. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;376(9):890-2. doi:10.1056/ NE IMA1615712
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine. 2017;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
- Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(5):500-8. doi:10.1001/jama.2016.10260.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
- Abdesselam I, Pepino P, Troalen T, et al. Time course of cardiometabolic alterations in a high fat high sucrose diet mice model and improvement after GLP-1 analog treatment using multimodal cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Off. J. of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2015;17:95. doi:10.1186/s12968-015-0198-x.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. Circulation. 2017;136(3):249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
- Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovascular Diabetology. 2018;17:6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
- Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, et al. Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. Eur. J. of Endocrinology. 2018;178(4):R127-R139. doi:10.1530/EJE-17-0724.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-148-154 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы

Горячева О. Г., Козиолова Н. А., Терехина Н. А.

В обзоре представлено обоснование изучения сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных больных, а также значение специфической терапии на ее формирование. Интерес к этой проблеме связан с тем, что широкое применение антиретровирусной терапии в мире за последние 20 лет привело к увеличению продолжительность жизни больных ВИЧ, при этом заболевания сердечно-сосудистой системы вышли на лидирующие позиции как среди причин смертности, так и инвалидности. В обзоре представлена наиболее часто регистрируемая патология сердечно-сосудистой системы и кардиальные осложнения у больных с ВИЧ-инфекцией, возникающих на фоне вирус-опосредованного действия и вследствие приема антиретровирусной терапии. Продемонстрированы некоторые патогенетические механизмы влияния ВИЧ-инфекции на кардиомиоциты и межклеточный матрикс, следствием чего является развитие ранней сердечной недостаточности, формирование легочной гипертензии. Дана информация о роли статинов в тактике ведения ВИЧ-инфицированных больных при развитии клинически значимого атеросклероза.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, вирус иммунодефицита человека.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минэдрава России, Пермь, Россия.

Горячева О.Г. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3336-228X, Козиолова Н.А.* — д.м.н., профессор, зав.

кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Терехина Н.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии, ORCID: 0000-0002-0168-3785.

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

АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ОХС — общий холестерин, СН –сердечная недостаточность, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХСБЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиография, ТFРІ — ингибитор пути тканевого фактора, ССL24 — лиганд 24 хемокина СС-модифицированного, NT-ргоВNР — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, МВL2 — лектин-2, связывающий маннозу, LTBR — бета-рецептор лимфотоксина, PCOLCE — интенсификатор эндопептидазы-С проколлагена.

Рукопись получена 28.02.2019 Рецензия получена 26.03.2019 Принята к публикации 29.03.2019



Для цитирования: Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):148–154 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-148-154 **⊕**

HIV-associated cardiovascular pathology

Goryacheva O. G., Koziolova N. A., Terekhina N. A.

The review presents the rationale for studying cardiovascular disease in HIV-infected patients, as well as the importance of specific therapy. The embrace of this problem is due the widespread use of antiretroviral therapy in the world over the past 20 years has led to an increase in the life expectancy of HIV patients, while cardiovascular diseases have become a mortality and disability leader. The review presents the most frequently reported cardiovascular pathology and cardiac complications in HIV patients that occur both against the background of virus-mediated action and as a result of antiretroviral therapy. Some pathogenetic mechanisms of HIV influence on cardiomyocytes and the extracellular matrix have been demonstrated, resulting in early heart failure and pulmonary hypertension. Information is given on the role of statins in the management of HIV patients with the clinically significant atherosclerosis.

Key words: cardiovascular pathology, human immunodeficiency virus.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Goryacheva O.G. ORCID: 0000-0002-3336-228X, Koziolova N.A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Terekhina N.A. ORCID: 0000-0002-0168-3785.

Received: 28.02.2019 **Revision Received:** 26.03.2019 **Accepted:** 29.03.2019

For citation: Goryacheva O.G., Koziolova N.A., Terekhina N.A. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):148–154. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-148-154

Заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), интенсивно распространяется на территории Российской Федерации, достигая в некоторых регионах порога эпидемии. Внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) способствовало

увеличению продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией, сравнимому с нормальной продолжительностью жизни [1]. ВИЧ-ассоциированная патология внутренних органов многообразна, однако именно патология сердечно-сосудистой системы

является одной из непосредственных причин смерти больного. Исторически доказано, что ВИЧ-инфицированные больные имеют превышение сердечнососудистого риска и последующих событий по сравнению с остальной популяцией. Этот факт объясняется увеличением распространенности традиционных факторов риска, воспалительным и иммунологическим эффектами ВИЧ на эндотелий, а также влиянием АРТ [2, 3]. ВИЧ-инфекция является отдельным фактором риска сердечно-сосудистой патологии [4]. У женщин детородного возраста с ВИЧ-инфекцией патология сердечно-сосудистой системы развивается чаще, чем у женщин без ВИЧ-инфекции [5], и интенсивнее, чем у мужчин [6]. Влияние традиционных модифицируемых факторов риска у ВИЧ-инфицированных идентично их влиянию в общей популяции [7].

Наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией у ВИЧ-инфицированных больных является: поражение миокарда с развитием значительной дилатации полостей; миокардиты с преобладанием декомпенсационного и тромбоэмболического вариантов, ранний атеросклероз и как следствие сердечная недостаточность (СН), изменения перикарда; легочная гипертензия; рефрактерные к антибактериальному лечению эндокардиты. Возникновение сердечно-сосудистых осложнений может быть обусловлено не только наличием ВИЧ-инфекции, но и приемом АРТ. Большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных сопряжено с низким уровнем иммунитета и высокой вирусной нагрузкой [8]. Пациенты с хорошо контролируемой ВИЧ-инфекцией и низким риском по Фремингемской шкале имеют высокую распространенность субклинического атеросклероза сонной артерии, а основными факторами риска являются возраст и интенсивность воспаления. Эти больные, как правило, в соответствии с действующими рекомендациями, не получают первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [7].

Влияние ВИЧ-инфекции на развитие атеросклероза и его осложнений. Роль статинов

Течение ВИЧ-инфекции не коррелирует с повышенной жесткостью аорты и крупных сосудов, но сохраняется связь с традиционными факторами риска атеросклероза, а в большей степени — с воспалительным синдромом [9]. Патогенез атеросклероза является сложным и различия между ВИЧ-инфицированными пациентами и популяцией в целом не могут быть обоснованы более высокой распространенностью традиционных факторов сердечнососудистого риска [7]. Как наличие ВИЧ-инфекции, так и прием антиретровирусной терапии, являются факторами риска развития субклинических форм атеросклероза коронарных сосудов [10]. В то же время кальциноз и нестабильность атеросклеротических

бляшек аорты, крупных сосудов и коронарных сосудов у ВИЧ-инфицированных встречается гораздо реже, чем у ВИЧ-негативных пациентов, а острые сосудистые события ассоциируются с некальцифицированной бляшкой [11]. Имеются статистически значимые различия в структуре коронарных артерий у лиц, инфицированных ВИЧ, и у не инфицированных ВИЧ-инфекцией при внутрикоронарном ультразвуковом исследовании. У ВИЧ-инфицированных риск связан с некальцифицированными коронарными бляшками, что значительно ухудшает прогноз, включающий кардиоваскулярные проявления и острый коронарный синдром [12]. Известно о более высоком уровне холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и триглицеридов у ВИЧ-инфицированных на АРТ, в отличие от лиц, АРТ не получающих [3]. Отмечен статистически значимо более низкий уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у лиц с ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, в отличие от лиц, получающих АРТ, и лиц без ВИЧ-инфекции [3]. Выраженность снижения ХС ЛПВП непосредственно связана с атеросклерозом и может определять прогрессирование воспалительного процесса у ВИЧ-инфицированных. Низкие значения ХС ЛПВП связаны с низким уровнем СD4-лимфоцитов и высокой вирусной нагрузкой [13]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на антиретровирусной терапии и имеющих подавленную вирусную нагрузку, получена интересная взаимосвязь: умеренное повышение в крови общего билирубина благоприятно и связано с отсутствием атеросклероза сонных артерий [14]. Показано, что наличие абдоминального висцерального жира у женщин с ВИЧ-инфекцией повышает частоту выявлений каротидного атеросклероза, однако наличие подкожного жира на животе уменьшает ее [15]. Тропонин Т традиционно может быть маркером разрыва коронарной бляшки у больных с ВИЧ-инфекцией, но особенно если заболевание сопровождается хронической болезнью почек [10].

Использование статинов у ВИЧ-инфицированных пациентов оправданно и приводит к значительному снижению ингибитора пути тканевого фактора, белка параоксоназы-3 и рецептора к ЛПНП. При этом повышается уровень галектина-4 и связывающего инсулиноподобный фактор рост белка-2 — ключевых белков, вовлеченных в коагуляцию, окислительный стресс и метаболизм глюкозы [16].

Имеются данные о том, что 40 мг аторвастатина на фоне антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных приводит к снижению эндотелиального воспаления, препятствует ее дисфункции [17]. Белки плазмы крови TFPI, CCL24, NT-Pro BNP, MBL2, LTBR, PCOLCE, которые считают маркерами

эффективности терапии статинами у ВИЧ-инфицированных, статистически значимо снижаются на фоне приема 20 мг аторвастатина в течение года [18]. Более агрессивное липидкорригирующее действие питавастатина вызывает значительно более выраженное снижение и уровня ингибитора пути тканевого фактора по сравнению с правастатином, что раскрывает прямые и дополнительные механизмы действия статинов у ВИЧ-инфицированных [16].

У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРТ, назначение розувастатина статистически значимо уменьшало уровень ассиметричного диметиларгинина, оказывая защитное действие на эндотелий сосудов [19]. Розувастатин у ВИЧ-инфицированных вызывает иммунную активацию и приостанавливает развитие утолщения комплекса интима-медиа каротидных артерий. Однако у курящих ВИЧ-инфицированных розувастатин не оказал влияния на уменьшение толщины комплекса интимамедиа каротидных артерий, при этом оказав положительное влияние на рост CD4-лимфоцитов [20, 21].

Влияние ВИЧ-инфекции на кардиомиоциты и раннее развитие CH

Люди, живущие с ВИЧ-инфекцией, подвергаются высокому риску ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии [1, 22]. Описаны случаи дебюта острой ВИЧинфекции с явлениями острого миоперикардита [23]. У 8% ВИЧ-инфицированных возникает поражение миокарда с выраженной дилатацией полостей. Возникновение диастолической дисфункции миокарда наступает значительно раньше у ВИЧ-инфицированных, чем в общей популяции, развиваясь в молодом возрасте, вероятно, у ряда лиц за счет действия антиретровирусной терапии, которая может стимулировать развитие миокардиального фиброза [24]. Дилатация полостей сердца ассоциируется со снижением количества CD-4-лимфоцитов до уровня <100 в одном кубическом миллиметре, а медиана выживаемости составляет не более 101 дня у таких пациентов по сравнению с 472 днями у больных ВИЧ-инфекцией, не имеющих признаков систолической дисфункции левого желудочка [25].

Установлены следующие наиболее распространенные причины развития дилатации полостей сердца при ВИЧ-инфекции: миокардиты (ВИЧ, вирус Коксаки типа В, вирусная инфекция Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, эхо-вирус, аденовирус, токсоплазма гондии); аутоиммунный механизм; дефицит нутриентов (селен, витамин В12, карнитин); эндокринные нарушения (снижение уровней тиреоидных гормонов, гормона роста, адреналина, гиперинсулинемия) [26]. В патогенезе важную роль играет прямое повреждение миокарда вирусом иммунодефицита человека. Установлено, что при взаимодействии кардиомиоцитов и ВИЧ-1 повышаются уровни

цитокинов и протеолитических ферментов, что приводит к гибели кардиомиоцитов. В эксперименте іп vivo доказано, что вирус поражает интерстициальные клетки миокарда и повышает, таким образом, содержание фактора некроза опухоли-α, интерлейкина и протеолитических ферментов. Это вызывает нарушение кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах, повышение уровня оксида азота, обусловливает развитие эндотелиальной дисфункции, которая, приводя к ишемии миокарда, усугубляет деструкцию кардиомиоцитов. Далее опосредованно возникают отрицательный инотропный и цитотоксические эффекты, что сопровождается фиброзом миокарда и апоптозом кардиомиоцитов. Вторичная инфекция также приводит к повреждению миокарда с развитием миокардита. Основным патогенным фактором является воздействие инфекционного или токсического (влияние АРТ в т.ч.) или аутоиммунного агента на кардиомиоцит. При распространении патологического процесса на большую площадь миокарда развивается ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия, которая обычно характеризуется дилатацией поло-

В эксперименте на мышах, зараженных ВИЧ-1 показано, что на фоне течения ВИЧ-инфекции в кардиомиоцитах снижается содержание ряда специфических белков, что характеризуется снижением сократительной способности, снижением массы миокарда левого желудочка, меньшими его систолическими и диастолическими объемами. Предполагается роль данного белка в развитии кардиомиопатии на фоне ВИЧ-инфекции [27]. Первоначально ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия проявляется как прогрессирующая систолическая, реже — как диастолическая дисфункция, либо в смешанном варианте, однако на фоне длительного приема антиретровирусной терапии она прогрессирует с формированием диастолической дисфункции миокарда. Патогенез ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии связан с вирусной инфекцией, активностью цитокинов, фокальным миокардитом, побочными эффектами антиретровирусной терапии, дизрегуляцией иммунной системы и/или ишемией. Проблема ведения больных ВИЧ-инфекцией заключается в том, что, с одной стороны, пациент должен продолжать прием антиретровирусной терапии, в другой стороны, у него формируется хроническая СН, требующая назначения препаратов для лечения недостаточности кровообращения. Имеются данные о возможности использования механической поддержки кровообращения и трансплантации сердца у ВИЧ-инфицированных, однако данные методы лечения малодоступны большинству из них [1, 28].

При анализе электрокардиографических и эхокардиографических особенностей у ВИЧ-инфицированных выявлено, что распространенность патологических изменений ЭКГ составляет 28,8% в популяции ВИЧ-инфицированных, в отличие от 18,6% у ВИЧ-негативных здоровых лиц [29]. Чаще встречаются нарушения реполяризации (11,9% vs 5,1%), синусовая тахикардия (10,2% vs 6,8%) и фибрилляция предсердий (5,1% vs 0%). Основными эхокардиографическими нарушениями являются аортальная регургитация (10,2% vs 3,4%), дилатация правого предсердия (6,8% vs 1,7%), диастолическая дисфункция (5,1% vs 1,7%) и гипертрофия левого желудочка (5,1% vs 0%). Выявлено, что электрокардиографические и эхокардиографические аномалии коррелируют с тяжестью иммунодефицита. Показателем возможной кардиомиопатии на ЭКГ является интервал ТР и отношение TP/QT. Данные показатели рассматриваются как маркеры реполяризации желудочков. Интервал TP и отношение TP/QT были значительно выше у пациентов с ВИЧ, чем у здоровых лиц (все р<0,01). Имеется прямая корреляция между интервалом ТР и продолжительностью заболевания, обратная корреляция между интервалом ТР и числом СD4лимфоцитов [30].

СН у ВИЧ-инфицированных может быть вызвана прямыми последствиями ВИЧ-инфекции, аутоиммунными реакциями, воздействием провоспалительных цитокинов, оппортунистических инфекций, новообразованиями. Использование АРТ или терапии оппортунистических инфекций, а также наличие традиционных сердечно-сосудистых факторов риска могут усилить явления СН. Миокардиальная дисфункция может проявляться диастолической, иногда бессимптомной дисфункцией левого желудочка, на фоне миокардита, фиброза или стеатоза. При этом заболевания коронарных артерий встречаются редко [31]. Обнаружение миокардиального стресса вне проявлений острой ВИЧ-инфекции характерно уже для четвертой стадии данного заболевания [32]. Проявления СН при ВИЧ-инфекции чаще представлены диастолической дисфункцией, сохраненной фракцией выброса и гипертрофией левого желудочка [33]. Вероятность развития СН со сниженной систолической функцией левого желудочка у ВИЧ-инфицированных больных наступает на 10 лет раньше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [34].

Заболевания перикарда при ВИЧ-инфекции включают перикардит, перикардиальные выпоты (редко вызывающие тампонаду), констриктивные синдромы [31]. При заболевании туберкулезом ВИЧ-инфицированного больного в 6,5% случаев возможно развитие туберкулезного перикардита, который развивается на фоне поражения легочной ткани [35].

ВИЧ-инфицированные имеют более выраженные отложения субэпикардиального и внутрисердечного жира, что напрямую коррелирует с патологией сердечно-сосудистой системы [36]. Обнаружена тесная взаимосвязь между повышением количества метабо-

лически активной эпикардиальной жировой ткани и снижением локальной эндотелиальной дисфункции коронарных артерий у людей с ВИЧ-инфекцией. Это определило гипотезу о том, что повышение эпикардиального жира связано с началом ишемической болезни сердца у ВИЧ-инфицированных [37]. Проявления острой ВИЧ-инфекции сопровождаются развитием специфического воспаления кардиомиоцитов и выраженной СН, что верифицируется повышением уровня NT-ргоВNР и тропонина Т, однако при приеме АРТ данные показатели нормализуются [38].

Главными патогенетическими составляющими миокардита являются воспаление и в дальнейшем фиброз миокарда. Для уточнения диагноза ВИЧ-ассоциированного миокардита целесообразно использовать данные магнитно-резонансной томографии [39]. Частота выявления миокардита у ВИЧ-инфицированных на аутопсии достигает до 67% [40]. По данным витальной диагностики, миокардит присутствует у 44% пациентов с ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатией, при этом у 50% пациентов с ВИЧ-инфекцией он носит острый характер [41].

Бактериальные инфекции часто встречаются у ВИЧ-инфицированных. Так, инфекционный эндокардит наблюдается у лихорадящих больных в 10% случаев [42]. Факторами риска инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных являются низкая иммунологическая резистентность и употребление внутривенных наркотических веществ. Фоном для развития заболевания часто служит предшествующее гриппоподобное состояние. Лихорадка и сердечный шум не всегда присутствуют в начале инфекционного эндокардита. При обследовании важно уделить внимание анамнезу, осмотру кожи (пятна Рота, узелки Ослера), учитывать факторы риска, а при минимальном подозрении направлять на эхокардиографию и бактериологическое исследование гемокультуры [43]. С фактом инъекционного наркопотребления в анамнезе связана наиболее частая локализация инфекционного эндокардита на трикупсидальном клапане. Риск возникновения инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных снижается при подавлении вирусной нагрузки [43].

ВИЧ-инфекция и легочная артериальная гипертензия

Легочная артериальная гипертензия на фоне ВИЧ-инфекции встречается в 1 тыс. раз чаще, чем без ВИЧ. Изолированная тяжелая легочная гипертензия приводит к необратимой СН и смерти. ВИЧ-инфекция является одной из самых частых причин легочной артериальной гипертензии во всем мире [44].

Табакокурение и внутривенное введение наркотических препаратов дополняют хронический воспалительный процесс в легочной ткани, вызывая окислительный стресс и повреждение. У ВИЧ-инфицированных хроническая обструктивная болезнь легких

(ХОБЛ) развивается раньше, чем в общей популяции, особенно, на фоне курения. Тяжесть течения ХОБЛ коррелирует с низким уровнем CD-4 Т-лимфоцитов и других маркеров иммунного ответа, но на фоне подобранной APT давление в легочной артерии снижается [45].

Хроническая экспозиция таких белков ВИЧинфекции, как Eg, Nef, Tat, gp120 в легких, приводит изначально к иммунной дизрегуляции, а затем к поражению эндотелия легочных артерий. Белок Nef обосновывается в клетках эндотелия, инициируя плексиформное поражение легочной ткани [46].

Влияние антиретровирусной терапии на миокард и сосуды у ВИЧ-инфицированных больных

АРТ, предотвращая развитие оппортунистической инфекции и улучшая показатели иммунитета, может значительно снизить риск формирования ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии [5].

Хроническое системное воспаление при ВИЧ, захватывающее миокард и перикард, может привести к фиброзу миокарда и усилению сердечной дисфункции у людей, живущих с ВИЧ.

Имеются данные о кардиотоксическом эффекте абакавира с формированием кардиомиопатии через 19-24 месяца применения [47]. Абакавир инициирует развитие сосудистого воспаления — ведущего пускового механизма тромбоза и атеросклеротической бляшки [48]. Зидовудин также может вызвать развитие кардиомиопатии [49].

Описано несколько случаев развития тяжелого лимфоцитарного миокардита у ВИЧ-инфицированных на 2-3 неделе приема долутегравира — препарата первой линии АРТ [50]. Изменение схемы АРТ, особенно, с входящими в нее известными кардиотоксическими препаратами, может спровоцировать резкое развитие расширения камер сердца с формированием тяжелой, плохо поддающейся лечению СН [51].

У пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, отмечено возникновение гиперлипидемии, которая характеризуется тяжелым течением, характеризуется гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией [52].

Роль АРТ в формировании ВИЧ-кардиомиопатии является дискуссионным вопросом, но может быть связана с высокой частотой коронарной болезни сердца, риском миокардиального повреждения [26]. Назначение АРТ наивным пациентам сопряжено с риском активации воспалительного процесса в эндотелии сосудов [53].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимающих APT, в некоторых случаях происходит эктопическое отложение жира в миокарде, приводящее к заболева-

нию сердечной мышцы, кардиостеатозу, липодистрофии, приводящей к повышенному содержанию триглицеридов в миокарде и сопровождающейся левожелудочковой дисфункцией [54].

Ненуклеозидные аналоги обратной транскриптазы также своими метаболитами способствуют развитию дислипидемии [55].

Лечение ингибиторами протеаз способствует развитию дислипидемии, формированию каротидных бляшек в 37% случаев [56]. Неназначение статинов лицам, принимающим ингибиторы протеазы, увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [57]. Плазменные уровни ХС ЛПНП и ХСЛПВП коррелируют с увеличением толщины комплекса интимамедиа каротидных артерий в динамике на фоне начала приема АРТ наивными ВИЧ-инфицированными пациентами [58].

Выявлено, что ингибирование ССR5-рецепторов АРТ препаратом Маравирок уменьшает развитие атеросклероза, особенно, в некальцифицированных бляшках, что может играть важную роль в лечении ВИЧ-инфицированных [59].

При выборе антиретровирусной терапии наивным ВИЧ-инфицированным важно детально собрать кардиологический анамнез, проанализировать имеющиеся факторы риска и при наличии таковых целесообразно принять решение на основе мультидисциплинарного подхода. У лиц с имеющимися или впервые выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы важно своевременное проведение лечения СН на фоне антиретровирусной терапии.

Заключение

ВИЧ-ассоциированная сердечно-сосудистая патология является новым разделом современной кардиологии. Для данной группы пациентов важен своевременный сердечно-сосудистый скрининг как для выявления факторов риска, так и для ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений. Выбор АРТ у ВИЧ-инфицированных больных должен проводиться на основе мультидисциплинарного подхода с привлечением врача кардиолога. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний, хронической СН у ВИЧ-инфицированных больных должно проводиться с учетом лекарственных взаимодействий с АРТ. Необходимо организовать систему динамического наблюдения за ВИЧ-инфицированными больными с сердечно-сосудистой патологией в составе кардиологической службы.

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

Литература/References

- Belkin MN, Uriel N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol. 2018;33(3):317-24. doi:10.1097/ HCO.0000000 00000513.
- Kaplan-Lewis E, Aberg JA, Lee M. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Anti-Retroviral Therapy. Curr HIV/AIDS Rep. 2016;13(5):297-308. doi:10.1007/s11904-016-0331-v
- 3. Chukaeva II, Komarova IV, Kravchenko AV, et al. The role of HIV infection in the development of risk factors for cardiovascular diseases in people with a natural course of HIV infection and receiving antiretroviral therapy. Cardiosomatica. 2014;5(2):36-40. (In Russ.) Чукаева И. И., Комарова И. В., Кравченко А. В. и др. Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию. Кардиосоматика. 2014;5(2):36-40.
- Marbaniang IP, Kadam D, Suman R, et al. Cardiovascular risk in an HIV-infected population in India. Heart Asia. 2017;30:9(2):e010893. doi:10.1136/heartasia-2017-010893.
- 5. Chukaeva II, Komarova IV, Kravchenko AV. Gender factor and risk of development of cardiovascular disease factors in HIV-infected patients with preserved immune system function. Cardiolog. Vestnik. 2013;VIII(XX),2:23-6. (In Russ.) Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В. Гендерный фактор и риск развития факторов сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохраненной функцией иммунной системы. Кардиологический вестник. 2013;VIII (XX),2:23-6.
- Solomon D, Sabin CA, Mallon P. Cardiovascular disease in women living with HIV: A narrative review. Maturitas. 2018;108:58-70. doi:10.1016/j.maturitas.2017.11.012.
- León R, Reus S, López N, et al. Subclinical atherosclerosis in low Framingham risk HIV patients. Eur J Clin Invest. 2017;47(8):591-9. doi:10.1111/eci.12780.
- Long A, Long B, Koyfman A. Non-traditional risk factors for atherosclerotic disease: A review for emergency physicians. Am J Emerg Med. 2018;36(3):494-7. doi:10.1016/j. aiem.2017.12.036.
- Moreira RS, Mill JG, Grinstjein B, et al. HIV Infection Is Not Associated With Aortic Stiffness. Traditional Cardiovascular Risk Factors Are the Main Determinants-Crosssectional Results of INI-ELSA-BRASIL. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;78(1):73-81. doi:10.1097/QAI.0000000000001646.
- Yip B, Kremer H, Eyawo O, et al. Circulating levels of cardiac troponin T are associated with coronary noncalcified plaque burden in HIV-infected adults: a pilot study. J STD AIDS. 2018;31:956462418800873. doi:10.1177/0956462418800873.
- Tarr PE, Ledergerber B, Calmy A, et al. Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons. Eur Heart J. 2018;39(23):2147-54. doi:10.1093/eurhearti/ehy163.
- Peyracchia M, De Lio G, Montrucchio C, et al. Evaluation of coronary features of HIV patients presenting with ACS: The CUORE, a multicenter study. Atherosclerosis. 2018;5;274:218-26. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.001.
- Tort O, Escribà T, Egaña-Gorroño L. Cholesterol efflux responds to viral load and CD4 counts in HIV+ patients and is dampened in HIVexposed. J Lipid Res. 2018;59(11):2108-15. doi:10.1194/iir.M088153.
- Muccini C, Galli L, Poli A, et al. Hyperbilirubinemia is Associated with A Decreased Risk of Carotid Atherosclerosis in HIV-Infected Patients On Virological Suppression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;79(5):617-23. doi:10.1097/QAI.0000000000001854.
- Glesby MJ, Hanna DB, Hoover DR, et al. Abdominal Fat Depots and Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis in Women With and Without HIV Infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;77(3):308-16. doi:10.1097/QAI.00000000001606.
- Toribio M, Fitch KV, Stone L, et al. Assessing statin effects on cardiovascular pathways in HIV using a novel proteomics approach: Analysis of data from INTREPID, a randomized controlled trial. EBioMedicine. 2018;35:58-66. doi:10.1016/j.ebiom.2018.08.039.
- DeFilippi C, Christenson R, Joyce J. Brief Report: Statin Effects on Myocardial Fibrosis Markers in People Living With HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;78(1):105-10. doi:10.1097/QAI.0000000000001644.
- DeFilippi C, Christenson R, Grundberg I, et al. Novel mediators of statin effects on plaque in HIV: a proteomics approach. AIDS. 2018;32(7):867-76. doi:10.1097/ QAD.00000000001762.
- Dirajlal-Fargo S, Kamari V, Sattar A, et al. Effect of statin on arginine metabolites in treated HIV-infection. Atherosclerosis. 2017;266:74-80. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.030.
- Hileman CO, McComsey GA. Short Communication: The Effect of Rosuvastatin on Vascular Disease Differs by Smoking Status in Treated HIV Infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2018;34(3):282-5. doi:10.1089/AID.2017.0164.
- Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, et al. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. AIDS. 2016;30(14):2195-203. doi:10.1097/QAD.000000000001167.
- Cournoyer JM, Garms AP, Thiessen KN, et al. Cardiovascular Disease and HIV: Pathophysiology, Treatment Considerations, and Nursing Implications. Crit Care Nurse. 2016;36(5):37-46. doi:10.4037/ccn2016839.
- Vandi G, Calza L, Girometti N, et al. Acute onset myopericarditis as unusual presentation of primary HIV infection. Int J STD AIDS. 2017;28(2):199-201. doi:10.1177/0956462416654852.

- Butler J, Kalogeropoulos AP, Anstrom KJ, et al. Diastolic Dysfunction in Individuals With Human Immunodeficiency Virus Infection: Literature Review, Rationale and Design of the Characterizing Heart Function on Antiretroviral Therapy (CHART) Study J Card Fail. 2018:24(4):255-65. doi:10.1016/j.cardfail.2018.02.001.
- Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR, et al. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. BMJ. 1994;309:1605-7.
- Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, et al. Heart Failure in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Future Research. Circulation. 2014;129(17):1781-9. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA. 113.004574
- Cheung JY, Gordon J, Wang J, et al. Cardiac Dysfunction in HIV-1 Transgenic Mouse: Role
 of Stress and BAG3. Clin Transl Sci. 2015;8(4):305-10. doi:10.1111/cts.12331.
- Mouras P, Barcán L, Belziti C. Heart transplantation in an HIV-infected patient. Medicina (B Aires). 2017;77(6):509-11.
- Hamadou B, Ngweth MN, Fotso MM, et al. Echocardiographic and electrocardiographic abnormalities in adults living with human immunodeficiency virus: a cross-sectional study in the Yaoundé Central Hospital, Cameroon. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(6):607-15. doi:10.21037/cdt.2017.10.12.
- Ünal S, Yayla Ç, Açar B. TP-e interval and TP-e/QT ratio in patients with Human Immunodeficiency Virus. J Infect Public Health. 2018;11(1):35-8. doi:10.1016/j. iiph.2017.02.008.
- Ntusi NAB, Ntsekhe M. Human immunodeficiency virus-associated heart failure in sub-Saharan Africa: evolution in the epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in the antiretroviral era. ESC Heart Fail. 2016;3(3):158-67. doi:10.1002/ehf2.12087.
- Lumsden RH, Bloomfield GS. The Causes of HIV-Associated Cardiomyopathy. A Tale of Two Worlds. Biomed Res Int. 2016;2016:8196560. doi:10.1155/2016/8196560.
- Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(6):534-9. doi:10.1097/COH.0000000000000409.
- Frieberg MS, Chang CH, Skanderson M. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. JAMA Cardiol. 2017;2(5):536-46. doi:10.1001/jamacardio.2017.0264.
- Тoshchevikov MV, Zimina VN, Batyrov FA, et al. Diagnosis of tuberculous pericarditis in patients with HIV infection. Therapeutic archive. 2011;11:14-9. (In Russ.) Тощевиков М.В., Зимина В.Н., Батыров Ф.А. и др. Диагностика туберкулезного перикардита у больных ВИЧ-инфекцией. Терапевтический архив. 2011.11:14-9.
- Buggey J, Longenecker CT. Heart fat in HIV: marker or mediator of risk? Curr open HIV AIDS 2017;12:572-8. doi:10.1097/COH.000000000000414.
- Iantorno M, Soleimanifard S, Schär M, Brown TT. Regional coronary endothelial dysfunction is related to the degree of local epicardial fat in people with HIV. Atherosclerosis. 2018;278:7-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.002.
- Schuster C, Mayer FJ, Wohlfahrt C. Acute HIV Infection Results in Subclinical Inflammatory Cardiomyopathy. J Infect Dis. 2018;218(3):466-70. doi:10.1093/infdis/jiy183.
- Ntusi N. HIV and myocarditis. Curr open HIV AIDS 2017;12:561-5. doi:10.1097/ COH.000000000000416.
- Moiseev VS, Kobalava JD, Krasota AYu, et al. Antiviral therapy for cardiomyopathy and myocarditis. Clinical Pharmacology and Therapy. 2015;24(4):8-14. (In Russ.) Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Красота А.Ю. и др. Противовирусная терапия при кардиомиопатиях и миокардитах. Клиническая фармакология и терапия. 2015;24(4):8-14.
- Shaboodien G, Ntsekhe M, Commerford PJ. Prevalence of myocarditis and cardiotropic virus infection in Africans with HIV-associated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy and heart transplant recipients: a pilot study. Cardiovasc J Afr. 2013;24(6):218-23. doi:10.5830/CVJA-2013-039.
- Vasudev R, Shah P, Bikkina M, et al F. Infective endocarditis in HIV. Int J Cardiol. 2016;214:216-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.125.
- Long B, Koyfman A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. Am J Emerg Med. 2018;36(9):1686-92. doi:10.1016/j.ajem.2018.06.074.
- Jarrett H, Barnett C. HIV-associated pulmonary hypertension. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(6):566-71. doi:10.1097/COH.000000000000418.
- Rachel M, Presti D, Sonia C. Flores et al. Mechanisms Underlying HIV-Associated Noninfectious Lung Disease. Chest. 2017;152(5):1053-60. doi:10.1016/j. chest.2017.04154.
- Marecki JC, Cool CD, Parr JE. HIV-1 Nef is associated with complex pulmonary vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(4):437-45. doi:10.1164/rccm.200601-005OC.
- Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, et al. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. BMC Infect Dis. 2017:17(1):708. doi:10.1186/s12879-017-2808-8.
- Alvarez A, Orden S, Andújar I, et al. Cardiovascular toxicity of abacavir: a clinical controversy in need of a pharmacological explanation. AIDS. 2017;31(13):1781-95. doi:10.1097/QAD.0000000000001547.

- Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, et al. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;309(9):H1453-67. doi:10.1152/aipheart.00554.2015.
- Mahlab-Guri K, Asher I, Rosenberg-Bezalel S. Two case reports of severe myocarditis associated with the initiation of dolutegravir treatment in HIV patients. Medicine (Baltimore). 2016;95(47). doi:10.1097/MD.0000000000005465.
- Aliku TO, Lubega S, Lwabi P. Resolution of dilated cardiomyopathy in an adolescent with change of a failing highly active antiretroviral drug therapy. Afr Health Sci. 2015;15(1):288-92. doi:10.4314/ahs.v15i1.39.
- Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. Arch Intern Med 2000;160:2050-6.
- Zanni MV, Toribio M, Robbins GK. Effects of Antiretroviral Therapy on Immune Function and Arterial Inflammation in Treatment-Naive Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. JAMA Cardiol. 2016;1(4):474-80. doi:10.1001/jamacardio.2016.0846.
- Nelson MD, Szczepaniak LS, LaBounty TM, et al. Cardiac Steatosis and Left Ventricular Dysfunction in HIV-Infected Patients Treated With Highly Active

- Antiretroviral Therapy. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(11):1175-7. doi:10.1016/j.icmg.2014.04.024.
- Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Domingo P, et al. Circulating metabolomic profile can predict dyslipidemia in HIV patients undergoing antiretroviral therapy. Atherosclerosis. 2018;273:28-36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.008.
- Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, et al. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. Arq Bras Cardiol. 2018;110(5):402-10. doi:10.5935/ abc.2018.0058
- Mosepele M, Letsatsi V, Mokgatlhe L, et al. Cholesterol Screening and Statin Prescription is Low Among HIV-Infected Patients on Protease-Inhibitor Regimens in Botswana. Open AIDS J. 2017;11:45-51. doi:10.2174/1874613601711010045.
- Kelesidis T, Tran T, Brown T, et al. Changes in plasma levels of oxidized lipoproteins and lipoprotein subfractions with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy and associations with common carotid artery intima-media thickness. Antivir Ther. 2017;22(2):113-126. doi:10.3851/IMP3093.
- Maggi P, Bruno G, Perilli F, et al. Effects of Therapy with Maraviroc on the Carotid Intima Media Thickness in HIV-1/HCV Co-infected Patients. In Vivo. 2017;31(1):125-31, doi:10.21873/invivo.11035.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы?

Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) — относительно редкое воспалительное заболевание перикарда, часто требующее оказания неотложной медицинской помощи, ассоциированное с высоким процентом временной нетрудоспособности и значительными экономическими затратами. В обзоре представлены различные точки эрения на патогенез рецидивирующего перикардита, обсуждается роль аутовоспаления в его развитии, затрагиваются вопросы лечения, основанные на современных данных об иммунопатогенезе ИРП, рассматриваются перспективные направления лабораторной диагностики.

Ключевые слова: рецидивирующий идиопатический перикардит, патогенез, аутовоспаление, аутоиммунитет, лабораторная диагностика, лечение.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мячикова В.Ю.* — врач-ревматолог, аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7590-742X, Титов В.А. — врач-кардиолог, аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-7923-0084, Маслянский А.Л. — врач-ревматолог, к.м.н., с.н.с. НИЛ ревматологии, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Моисеева О.М. — врач-кардио-

лог, д.м.н., профессор, директор института сердца и сосудов, г.н.с. научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): myachikova vyu@almazovcentre.ru, v.myachikova@gmail.com

IL — интерлейкин, TRAPS — периодический, синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли альфа, AB3 — аутовоспалительные заболевания, AИ3 — аутоиммунные заболевания, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, НПВП — нестероидные противовоспалительное препараты, ПКТС — постперикардиотомный синдром.

Рукопись получена 15.09.2019 Рецензия получена 11.10.2019 Принята к публикации 18.10.2019



Для цитирования: Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):155–163 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163

Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift?

Myachikova V. Yu., Titov V. A., Maslyanskiy A. L., Moiseeva O. M.

Idiopathic recurrent pericarditis (IRP) is a relatively rare inflammatory disease of the pericardium, often requiring emergency medical care, associated with a high percentage of temporary disability and significant economic costs. The review presents various points of view on the pathogenesis of recurrent pericarditis, discusses the role of autoinflammation. It touches on treatment issues based on modern data on the IRP immunopathogenesis, and considers promising areas of laboratory diagnostics.

Key words: recurrent idiopathic pericarditis, pathogenesis, autoinflammation, autoimmunity, laboratory diagnosis, treatment.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

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

Myachikova V.Yu. ORCID: 0000-0002-7590-742X, Titov V.A. ORCID: 0000-0001-7923-0084, Maslyanskiy A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847

Received: 15.09.2019 Revision Received: 11.10.2019 Accepted: 18.10.2019

For citation: Myachikova V. Yu., Titov V. A., Maslyanskiy A. L., Moiseeva O. M. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):155–163. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163

Перикардит, описанный в структуре более чем 100 нозологических форм, может встречаться как самостоятельная патология, так и в рамках системный заболеваний [1]. Несмотря на многообразие причин, приводящих к развитию перикардита, лишь у 20% пациентов удается установить этиологический фактор. Согласно современной классификации, выделяют острые, хронические и рецидивирующие перикардиты.

К идиопатическому рецидивирующему перикардиту (ИРП) относят перикардит, этиология которого пока не идентифицирована, а течение заболевания

носит рецидивный характер. В соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов, рецидивом считается повторный эпизод острого перикардита, возникший через 4-6 нед. после купирования первого эпизода. В последние годы в мировой литературе широко обсуждается вклад иммунных механизмов в развитие данного заболевания [2].

Эпидемиология ИРП

Перикардит является причиной $\sim 0.1\%$ всех госпитализации, из которых на отделение неотложной

Таблица 1 Сравнительная характеристика АВЗ и АИЗ

	AB3	SNA
Патология иммунитета	врожденного	приобретенного
Однотипность клинической картины	+	-
Аутоантигены	-	+
Аутоантитела	-	+
Цитокины	INF γ, TNF-α, IL-6	IL-1β, IL-18 , IL-6

Сокращения: INF γ — интерферон гамма, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, IL-6 — интерлейкин 6, IL-1 β — интерлейкин 1 бета, IL-18 — интерлейкин 18

медицинской помощи приходится 5%. В развитых странах встречаемость острого перикардита, согласно опубликованным данным, варьирует от 27,7 до 168/100 тыс. человек в год [3]. По данным Финского регистра, частота госпитализаций с диагнозом острый перикардит составляет порядка 3,3/100 тыс. человек в год [4]. При этом рецидивное течение по данным различных источников формируется у 20 до 50%, перенесших острый перикардит [5].

Ретроспективный анализ пациентов, обратившихся за медицинской помощью в НМИЦ ФГБУ им В.А. Алмазова РФ с 2013г по 2018г, выявил 459 пациентов с диагнозом "перикардит". Среди данной когорты пациентов идиопатических форм выявлено 13% (61 пациент), тогда как рецидивный вариант выявлен только у 20 пациентов (4%).

Этиология

С учетом высокого процента идиопатических перикардитов с конца 50-х годов 20 века активно обсуждается вирусная теория заболевания [6]. Однако только с появлением молекулярно-генетических исследований стало возможным выявление вирусных частиц в биологических средах. Широкое применение полимеразной цепной реакции позволило переоценить вклад вирусной инфекции в патогенезе перикардита.

Согласно постулатам Р. Коха, которые не утратили своей значимости по сей день, наличие инфекционного агента не означает наличие заболевания, если он встречается у здоровых людей, из него нельзя выделить чистую культуру и заразить биологический объект.

При остром перикардите соблюдение данных постулатов вполне реально, тогда как в случае ИРП попытки выявить инфекционный агент в большинстве случаев не увенчались успехом, что подтверждают многочисленные исследования, в том числе данные когортного исследования Pankuweit S, et al. [7]. Из 259 пациентов с перикардитом, которым выполнены перикардиоцентез и/или биопсия перикарда, только у части пациентов подтверждена вирусная этиология (14%). Вместе с тем, у 90 пациентов (35%), включенных в данное исследование, этиоло-

гический фактор не был выявлен. Кроме того, авторы приводят данные о присутствии кардиотропных вирусов в биоптатах перикарда или выпотной жидкости у пациентов с неинфекционной природой перикардита (онкологическим и травматическим поражением перикарда), значимость которых так и не была установлена. Известно, что при вирусной инфекции, особенно, протекающей манифестно, характерен лимфоцитоз, и в ряде случаев лимфотропные вирусы могут приводить к лимфо- и нейтропении, что идет вразрез с клиникой ИРП, в 95% сопровождающейся нормальными показателями лимфоцитов и абсолютным нейтрофилезом. Таким образом, отказ от инфекционной теории диктует необходимость уточнения патогенетических механизмов, лежащих в основе ИРП.

Патогенез

В настоящее время широко обсуждается роль врожденного и приобретенного аутоиммунитета [8] в развитии рецидивирующего перикардита.

Патология врожденного ответа приводит к формированию аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), тогда как патология приобретенного иммунитета лежит в основе аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [9]. Оценка цитокинового профиля, экспрессия различных генов аутоиммунитета, пула аутореативных клонов антител показала различия между этими группами заболеваний. Высокий уровень экспрессии генов, связанных с интерфероном I типа, обнаружены при классических АИЗ, таких как системная красная волчанка, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит и др. [10, 11]. В свою очередь, АВЗ как классические моногенные, так и неклассические, для которых не доказана клинико-генетическая детерминация, показывают высокий уровень экспрессии интерлейкинов IL-1β/IL-18 [12, 13]. Сравнительная характеристика AB3 и AИ3 представлена в таблице 1.

Роль врожденного звена иммунитета

Воспаление относится к наиболее филогенетически древним защитным механизмам [14]. Врожденный иммунитет служит первой линией защиты от микроорганизмов и поврежденных клеток хозяина. Ее основными компонентами служат физические и химические барьеры, циркулирующие эффекторные белки, а также клетки с врожденной фагоцитарной активностью: нейтрофилы, макрофаги и "натуральные киллеры" (NK-клетки). В отличие от приобретенного иммунитета, при врожденном отсутствуют специфические антиген-распознающие рецепторы. Идентификация патогенного агента осуществляется через ограниченное количество универсальных рецепторов (pattern recognition receptors), к которым, относятся Toll-подобные рецепторы [15] и другие. Данные рецепторы распознают два вида

Таблица 2

Классификационные критерии болезни Стилла взрослых

Авторы		Yamaguchi M, et al. [24]	Fautrel B, et al. [25]	Cush J, et al. [26]	
Критерии	Большие	 Лихорадка ≥39° С, длящаяся ≥1 нед. Артралгии ≥2 нед. Папулезная незудящая сыпь "salmon-coloured" rash Лейкоцитоз (≥10*109/л) с ≥80% нейтрофилов 	 Остропиковая лихорадка ≥39° С Артралгии Транзиторная эритема Фарингит Относительное число нейтрофилов ≥80% Фракция гликированного ферритина <20% 	 Остропиковая лихорадка ≥39° С Артралгии или артриты Ревматоидный фактор отрицательный Отрицательный антинуклеарный фактор 	
	Малые	Фарингит или боли в горле Лимфоаденопатия и/или спленомегалия Увеличение концентрации аминотрансфераз в сыворотке крови Отрицательные ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор	1. Типичная сыпь 2. Лейкоцитоз (≽10*109/л)	 Лейкоцитоз (≥15*109/л) Типичная сыпь Плеврит или перикардит Гепатомегалия, спленомегалия или лимфоаденопатия 	
Критерии исключения		1. Инфекционный процесс 2. Злокачественные новообразования/ паранеопластический синдром 3. Аутоиммунные заболевания	Нет		
Диагноз		Не менее 5 критериев, из которых не менее 2 больших	4 больших критерия/или 3 больших и 2 малых критерия	4 больших критерия и не менее 2 малых	

антигенов. К первым относят неспецифичные антигены инфекционных агентов, такие как липополисахарид, антигены жгутиков бактерий, РНК вирусных частиц, объединенных в группу патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs). Ко вторым относят эндогенные стимулы, объединенные в группу ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular patterns — DAMPS), такие как поврежденные клетки, продукты жизнедеятельности клеток, их метаболиты, например, глюкоза, кристаллы холестерина, моноурата натрия, пирофосфатных кислот. Активация Toll-подобных рецепторов на поверхности клеток моноцитарного ряда запускает сборку макромолекулярного цитозольного комплекса — инфламмасомы, регулирующей протеолитический процессинг про-IL-1β и про-IL-18 [16]. В настоящее время описано 5 инфламмасом, активация которых происходит вследствие взаимодействия патогена с NOD-подобными рецепторами (цитоплазматические рецепторы семейства pattern recognition receptors)

Наиболее изученной инфламмасомой является NLRP3, избыточная активация которой лежит в основе таких классических AB3, как моногенные наследственные периодические синдромы, а также подагры, синдрома Стилла, которые относятся к неклассическим вариантам [17]. Таким образом, ключевым патогенетическим событием в структуре AB3 становится активация систем провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18, что обусловливает общность их клинических проявлений. Анализ патогенеза уже известных моногенных и полигенных AB3 позволил иначе взглянуть на проблему ИРП и выдви-

нуть гипотезу об аутовоспалительной природе данного заболевания.

Показано, что рецидивирующий перикардит может быть одним из ведущих симптомов целого ряда АВЗ, таких как средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли альфа (TRAPS), болезнь Стилла и многих других [18-20]. Высказано предположение, что в ряде случаев за клиническими проявлениями ИРП может стоять маломанифестная форма классических АВЗ, связанных с наличием низкопенетрантных мутаций. Это может объяснять дебют заболевания в более позднем возрасте и отсутствие системных проявлений (поражения суставов, кожи, полисерозитов) [21]. Эта гипотеза нашла свое подтверждение при проведении молекулярно-генетического обследования пациентов с TRAPS, выполненным в рамках регистра EUROFEVER. В частности, выявлены новые мутации гена TNFRSF1A (R92Q), для которых характерна низкая пенетрантность, клинически проявляющаяся мягко выраженным фенотипом с более поздним началом заболевания, неполной клинической картиной, протекающей атипично как по длительности атаки, так и по вовлечению в патологический процесс органов-мишеней с частой имитацией ИРП [22]. Пациенты-носители данного аллеля R92Q характеризуются отсутствием ответа на терапию колхицином, поэтому генетическое обследование пациентов с ИРП включено в рекомендации Европейского общества кардиологов 2015г [1]. В то же время по данным турецкого реестра, при классической средиземноморской лихорадке поражение перикарда наблюдалось лишь в 2,4% случаев. Анализ мутаций гена МЕГУ (MEDITERRANEAN FEVER) по данным 2 многоцентровых итальянских исследований, включавших пациентов (n=62 и n=61, соответственно) [23, 24] с рецидивирующим перикардитом, также не выявила ни одного пациента. Встречаемость мутаций в гене MEFV у пациентов с поздним началом заболевания и клиникой рецидивирующего перикардита по данным различных исследований составляла порядка 6-8% [16], в связи с чем генетическое тестирование, вероятно, было бы оправдано только в 3 случаях: во-первых, при отсутствии эффекта от терапии колхицином, во-вторых, при формировании АА-амилоидоза и в-третьих, при появлении экстракардиальных симптомов, характерных для средиземноморской лихорадки.

Особенно интересен другой вариант системного АВЗ, каким является болезнь Стилла взрослых, при которой в настоящее время не выявлено генетической предрасположенности. Предложено несколько вариантов критериев, которые могут быть использованы в комплексе мер диагностики данного заболеваний [25-27]. Основными клинико-лабораторными проявлениями, включенными в критерии, служат лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение аминотрансфераз, гиперферритинемия, гепатоспленомегалия, серозиты, летучие, порой эфемерные высыпания (табл. 2). Поражения сердца от субклинических до манифестных форм встречаются более чем в 50% случаев [28]. Зачастую поражение перикарда выходит на первый план, имитируя ИРП [18, 19]. Применение сетов критериев болезни Стилла для ИРП позволяет выявить пациентов с неполной клинической картиной болезни Стилла взрослых [20], например, не имеющих суставного синдрома и высыпаний, с превалирующим поражением серозных оболочек.

За 5 лет на базе ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова выявлено 25 пациентов с клиникой ИРП. При мультидисциплинарном подходе с участием ревматологов диагноз болезни Стилла взрослых верифицирован в 5 случаях.

Роль приобретенного звена иммунитета

Утрата толерантности к собственным антигенам, пролиферация Т- и В- аутореактивных клонов, продукция аутоантител — основные характеристики аутоиммунного процесса [29].

Приобретенный иммунитет играет важную роль в формировании постперикардиотомного синдрома (ПКТС), в том числе при хронических и рецидивирующих его вариантах. В пользу иммунной теории патогенеза ПКТС свидетельствует наличие латентного периода в клинической картине заболевания, быстрый ответ на иммуносупрессивную терапию и относительно высокая частота рецидивов. Формирование выпота в полости перикарда при ПКТС

в основном наблюдается в поздние сроки (>8 дней) после кардиохирургических вмешательств. Как правило, в клинической картине преобладают симптомы общей интоксикации и симптомы, связанные с вовлечением в процесс листков плевры и перикарда. При небольшом объеме выпота течение заболевания может быть бессимптомным. Однако выпоты в полости перикарда при ПКТС редко протекают с лихорадкой и острофазовой активностью. Нередко в периферической крови может быть обнаружен слабопозитивный антинуклеарный фактор и/или антитела к антигенам миокарда [30, 31]. Как и при АВЗ, при АИЗ (таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.) встречаются рецидивирующие полисерозиты в качестве ведущего симптомокомплекса [32].

Клиническая картина

При классическом варианте ИРП для клинической картины заболевания характерны боли за грудиной, повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр, сухой непродуктивный кашель, общие симптомы, такие как слабость, потливость, утомляемость, снижение аппетита. Каждый последующий рецидив перикардита идентичен предыдущему. При ИРП пациенты часто отмечают наличие предвестников обострения за несколько дней до нового эпизода.

При обследовании пациента может быть выявлен перикардиальный шум, выпот в полость перикарда, утолщение листков перикарда за счет отложения фибрина, а также изменения на электрокардиограмме, что нашло отражение в критериях ИРП (рис. 1).

Помимо вышеперечисленных изменений, в исследованиях М. Raatikka, А. Brucato, и М. Imazio описаны также такие симптомы и синдромы, как выпот в полость плевры у 36-56% пациентов и повышение аминотрансфераз в 8% случаев [33, 34]. По данным нашего исследования у 20 пациентов с ИРП выпот в полость плевры выявлен в 80% случаев, а повышение аминотрансфераз в 50%, что не укладывается в представление о классическом течении перикардита (табл. 3).

Диагностика

Электрокардиограмма (ЭКГ) занимает важное место в диагностике ИРП, при котором типичные ЭКГ маркеры встречаются в 60% случаев. При рентгенографии грудной клетки клинически значимые отклонения от нормы у пациентов с ИРП отмечаются крайне редко. Изменение кардиоторакального индекса выявляется только при наличии выпота в полость перикарда >300 мл, а малый гидроторакс на рентгенограмме не визуализируется. Для подтверждается полисерозитов необходимо использовать

Таблица 3

Частота встречаемости внекардиальных симптомов ИРП

Исследователь	Год	n	Плевральный выпот	Повышение АСТ/АЛТ	Повышение ферритина
Raatikka, et al. [1]	2003	15	66,7%	Не оценивалось	Не оценивалось
Brucato A [2]	2006	36	36%	8,2%	Не оценивалось
All paediatric [3]	2016	125	55%	Не оценивалось	Не оценивалось
Imazio [3]	2016	110	56%	8%	Не оценивалось
Мячикова, Моисеева, Маслянский НМИЦ им. В. А. Алмазова	2018	20	80%	50%	35%



Рис 1. Критерии постановки диагноза ИРП.

Примечание: диагноз возможен при наличии 2 симптомов при исключении критериев-исключений.

ультразвуковые методы либо компьютерную томографию органов грудной клетки. При выполнении трансторакальной эхокардиографии перикардиальный выпот наблюдается только в 60% случаев рецидивного течения острого перикардита и как правило бывает небольшим (<10 мм при полуколичественной эхокардиографической оценке).

В анализах крови часто выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, в ряде случаев отмечено повышение аминотрансфераз, тогда как маркеры повреждения миокарда (тропонин I, КФК-МВ и миоглобин) в пределах нормы. У всех пациентов с ИРП уровень ревматоидного фактора, системы комплемента, антинуклеарного фактора и других специфических аутоантител не повышен

Немаловажным показателем аутовоспаления и активации макрофагального звена иммунитета, ассоциированного с повышением IL-18, является ферритин, относящийся к белкам острой фазы вос-

паления. Поэтому ферритин, как и С-реактивный белок, должен оцениваться во время обострения.

При таких заболеваниях, как синдром активации макрофагов, болезнь Стилла, его диагностическая информативность столь велика, что он включен в состав классификационных критериев. Оценка уровней ферритина и процентного содержания его гликированной фракции у больных ИРП обосновано, в особенности тогда, когда имеются черты системного процесса.

Среди обследованных нами 20 пациентов с клиникой ИРП уровень общего ферритина был выше референтных значений у 35%, тогда как снижение фракции гликированного ферритина не было обнаружено ни у одного пациента.

Можно предположить, что отрицательный результат связан с тем, что ферритин повышается при воспалительном процессе высокого уровня интенсивности, который имеет место при системных проявлениях АВЗ [35]. Тогда как при ИРП мы имеем дело с изолированным процессом.

Традиционно, оценка цитокинового профиля в широкой практике не проводится в силу колебаний концентрации их в сыворотке в течение суток, короткого периода жизни, большей концентрации в тканях, нежели в периферической крови. Однако, с точки зрения патогенеза, перспектив антицитокиновой терапии, целесообразным представляется исследование концентраций IL-1, IL-6, IL-18 в сыворотке крови и перикардиальной жидкости.

Перспективным направлением в изучении ИРП является поиск мутантных аллелей и полиморфизма кандидатных генов, участвующих в регуляции аутовоспаления.

Существует гипотеза, что носительство HLA-DRB1*11, которое выявлено у пациентов с болезнью Стилла, может иметь отношение к патогенезу ИРП.

Терапевтические подходы

Лечение ИРП проводится согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2015г [1]. К первой линии терапии относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), среди которых в рекомендациях фигурирует ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота. Последняя редко используется в реальной клинической практике из-за высокого риска нежелательных явлений. В случае рецидивирующей формы перикардита рекомендовано придерживаться максимальных терапевтических суточных доз вышеперечисленных препаратов, которые составляют для ибупрофена (1800-2400 мг/сут.), индометацина (100-150 мг/сут.). По своему профилю данные препараты относятся к неселективным блокаторам циклооксигеназы (ЦОГ)-1,2. Безусловно, при длительном применении указанных препаратов в максимальных дозах риски формирования нежелательных побочных эффектов резко возрастают, что требует сопроводительной гастропротективной и антигипертензивной терапии. Исследования по терапии новыми селективными ЦОГ-2 ингибиторами у пациентов с ИРП не проводились, несмотря на это использование их официально не запрещено.

У больных с ИРП в качестве первой линии терапии применяется колхицин в качестве монотерапии или в комбинации с НПВП. Сочетание НПВП с колхицином в низких дозах (до 1 мг/сут.), как правило, безопасно, и более того, следует отметить их противовоспалительный синергизм.

Колхицин представляет собой трициклический липид-растворимый алкалоид с длительным периодом полувыведения (от 20 до 40 ч) и биодоступностью от 24% до 88%. Хотя пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 1 ч после приема препарата, максимальный противовоспалительный эффект развивается в течение 24-48 ч. Колхицин достигает гораздо более высоких концентраций внутри лейкоцитов,

чем в плазме, и сохраняется там в течение нескольких дней после приема внутрь. Считается, что одной из точек приложения колхицина [36] является NLRP3-инфламмасома, ингибирование которой приводит к противовоспалительному эффекту препарата. Также колхицин ингибирует активацию (формирование пор) P2X2, P2X7 рецепторов на поверхности нейтрофилов, что также снижает активацию инфламмасомы [37].

При назначении колхицина необходимо учитывать фармакологические характеристики препарата. Колхицин связывается в основном с тремя белками: тубулином (основная точка приложения), цитохромом РЗА4 (СҮРЗА4) и Р-гликопротеином. Последние два белка ответственны за экскрецию самого колхицина и его метаболитов печенью и почками. Поэтому при назначении препарата необходимо принимать во внимание риски развития нежелательных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, метаболизирующимися с участием вышеперечисленных ферментов, в связи с повышением концентрации колхицина и появлением цитотоксических побочных эффектов.

Глюкокортикостероиды относятся ко второй линии терапии. Доза препарата подбирается в зависимости от клинической картины, тяжести симптомов, но не более 0,5 мг/кг. Необходимость их назначения обусловлена неэффективностью первой линии терапии. Эффекты реализуются путем блокирования транскрипционных факторов, таких как NFkB (ядерный фактор карра В), AP-1 (активатор протеина 1), что в свою очередь снижает синтез провоспалительных цитокинов.

Достоинствами этой группы является их высокая эффективность, быстрое купирование симптомов ИРП и отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий. Однако стоит отметить, что в большинстве случаев эффект от терапии стероидами нестоек, приводит к формированию стероидной зависимости и нежелательных побочных явлений. В ретроспективном исследовании Ітагіо М, et al. на примере 100 пациентов с ИРП, получающих стероидную терапию, зарегистрировано 4 случая компрессионного перелома позвоночника, 4 случая тяжелого остеопороза и 5 случаев медикаментозного синдрома Кушинга [38].

В настоящее время длительное назначение глюкокортикостероидов в дозе >7,5 мг/сут. неприемлемо.

В случае развития стероидрезистентности и стероидзависимости согласно тем же рекомендациям, рекомендовано рассмотрение стероид-сберегающей терапии в комбинации с азатиоприном, в/в иммуноглобулинами и блокаторы интерлейкина-1 бета.

Азатиоприн, антиметаболит пуриновых оснований, зарегистрированный FDA в 1968г, за свою полувековую историю использования продемонстрировал хороший спектр безопасности. К наиболее частым

побочным явлениям относятся умеренное повышение аминотрансфераз, лейкопения, диспепсия. Стоит принять во внимание, что у пациентов с дефицитом фермента тиопуринметилтрансферазы назначение азатиоприна в стандартных дозах (1,5-2,5 мг/кг/сут.) может вызвать значимую миелотоксичность, что лимитирует его использование [39].

Назначение азатиоприна основано на опыте его применения при резистентных формах рецидивирующих перикардитов у 46 пациентов, находящихся на стероидной терапии. Проведено лишь одно пилотное ретроспективное исследование [40], в которое включены 40 пациентов с ИРП и 6 пациентов с постперикардиотомным синдромом. В группе постперикардиотомного синдрома без стероидной ремиссии достигли все 6 пациентов, однако, в группе ИРП лишь у 50% пациентов, что подчеркивает важность дальнейших исследований эффективности азатиоприна на группе пациентов с ИРП. Нельзя исключить, что препарат будет более эффективен при аутоиммунном генезе перикардита.

Внутривенный иммуноглобулин широко используется при аутоиммунных заболеваниях и характеризуется хорошим профилем безопасности [41].

Опыт применения внутривенного иммуноглобулина при перикардите ограничен. В 2016г Imazio M, et al. [42] опубликовал метаанализ, включающий отдельные клинические случаи и серии клинических случаев, среди которых лишь 14 имели ИРП. Достоинствами данного класса препаратов являются быстрое купирование симптомов ИРП, высокий профиль безопасности, короткий курс терапии. Однако, необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев эффект от терапии внутривенными иммуноглобулинами не стоек. Безмедикаментозная ремиссия у пациентов с ИРП в зависимости от случая продлилась от 3 до 96 мес. Поэтому для оценки профиля безопасности и эффективности данной терапии также необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

В настоящее время доступны несколько препаратов, блокирующих рецептор IL-1 либо непосредственно саму молекулу IL-1β: анакинра (блокатор рецептора), рилонацепт (блокатор IL-1), канакинумаб (блокатор IL-1) [43].

Существует 2 подвида интерлейкина 1 — альфа и бета, кодируемые одноименными генами. В аутовоспалительном каскаде принимает участие в основном интерлейкин 1β [44]. Анакинра зарегистрирована FDA в 2001г как препарат по лечению ревматоидного артрита, в последствии FDA одобрило назначение данного препарата у пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (генетически-детерминированное AB3).

Препарат используется off-label при ряде других AB3, таких как TRAPS [45], подагра [46]. Более того,

в 2018г Европейская комиссия по надзору за лекарственными препаратами одобрила данный препарат для лечения болезни Стилла взрослых и детей в 28 европейских странах. До недавнего времени эффективность анакинры при ИРП была зарегистрирована только в сериях случаев [47, 48], в которые включены были 13 и 10 пациентов, соответственно. Показано, что клинический ответ развивается быстро в течение 2- 5 сут. В первом исследовании со средней продолжительностью 23 мес. у всех, кроме двух пациентов, были полностью отменены базисные препараты. Оставшиеся два пациента получали низкие дозы кортикостероидов [48]. Среди побочных эффектов применения этого препарата следует отметить повышение аминотрансфераз и локальную кожную реакцию. Данные нежелательные явления не превышали частоту событий, описанных в клинических исследованиях при других нозологиях.

В 2016г опубликовано пилотное рандомизированное многоцентровое исследование 4 фазы AIRTRIP [49], с участием 21 пациента с рецидивирующим перикардитом. В исследование включены пациенты с ИРП, резистентные к терапии колхицином и глюкокортикостероидами с формированием стероидной зависимости. Важным параметром оценки было повышение уровня С-реактивного белка. Анакинра в дозе 2 мг/кг, но не более 100 мг назначалась всем пациентам на 2 мес., далее планировалось рандомизировать только пациентов-ответчиков. Ошеломляющий результат первых 2 мес. — все пациенты ответили на терапию и были рандомизированы в 2 группы плацебо (10 человек) и анакинра (11 человек). Рецидив заболевания в группе плацебо достиг 95% (n=9). Частота возникновения побочных эффектов была сопоставима с другими исследованиями Jain S [47], Lazaros G [48].

В 2008г для лечения группы аутовоспалительных заболеваний, в основе которых лежит генетическая мутация криопирина, FDA зарегистрировала препарат рилонацепт. По аналогии с анакинрой, в настоящее время проводится большое количество клинических исследований, зарегистрированных на clinicaltrials.gov, в т.ч. 3 фаза исследования RHAPSODY — рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое, двойное слепое исследование по оценке эффективности и безопасности лечения рилонацептом у пациентов с рецидивирующим перикардитом.

Третий препарат из этой группы — канакинумаб, был одобрен FDA для криопинин-ассоциированных периодических синдромов в 2009г, болезни Стилла в 2013г, TRAPS, синдрома гипериммуноглобулина D (дефицит мевалонаткиназы) и семейной средиземноморской лихорадки в сентябре 2016г. В 2018г Kougkas N, et al. [18] опубликовали серию случаев, включающих 3 пациентов с болезнью Стилла с преимущественным поражением перикарда в варианте рециди-

вирующего перикардита. В качестве третей линии терапии у всех пациентов был с успехом использован канакинумаб, что позволило отказаться от терапии стероидными гормонами. Поэтому исследование эффективности и безопасности канакинумаба в когорте пациентов с ИРП выглядит достаточно перспективным.

Внедрение антицитокиновых препаратов для лечения пациентов с резистентным ИРП, а также завершение последней фазы клинических исследований AIRTRIP показало важную роль аутовоспаления в патогенезе ИРП. Остается много вопросов, на которые еще только предстоит ответить:

1. Является ли ИРП самостоятельной нозологической единицей со своими особенностями, подходами и генетической предрасположенностью?

Литература/References

- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European heart journal. 2015;36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
- Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. Internal and Emergency Medicine. 2018;13(6):839-44. doi:10.1007/s11739-018-1907-x.
- Brucato A, Emmi G, Cantarini L, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: A role for IL-1 receptor antagonism. Internal and Emergency Medicine. 2018;13(4):475-89. doi:10.1007/s11739-018-1842-x.
- Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. Circulation. 2014;130(18):1601-6. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.114.010376.
- Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. Nature Reviews Cardiology. 2015;13(2):99-105. doi:10.1038/ nrcardio.2015.115.
- Woodward TE, Mccrumb FR, Carey TN, Togo Y. Viral and rickettsial causes of cardiac disease, including the coxsackie virus etiology of pericarditis and myocarditis. Annals of Internal Medicine.1960:53(6):1130-50. doi:10.7326/0003-4819-53-6-1130.
- Pankuweit S, Stein A, Karatolios K, et al. Viral genomes in the pericardial fluid and in periand epicardial biopsies from a German cohort of patients with large to moderate pericardial effusions. Heart failure reviews. 2013;18(3):329-36. doi:10.1007/s10741-013-9375-x.
- Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. Autoimmunity reviews. 2015;14(2):90-7. doi:10.1016/i.autrev.2014.10.005.
- McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. PLoS Medicine. 2006;3(8),e297. doi:10.1371/journal.pmed.0030297.
- Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. Annals of the Rheumatic Diseases. 2011;70(11):2029-36. doi:10.1136/ ard.2011.150326.
- 11. Maslyanskiy AL, Penin IN, Cheshuina MD, et al. Common consistent patterns of the cytokine and chemokine production in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathies and atherosclerosis. Cytokines and inflammation. 2014;13(3):9-21. (In Russ.) Маслянский А.Л., Пенин И.Н., Чешуина М.Д., и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление. 2014;13(3):9-21.
- Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. Clinical immunology (Orlando, Fla.). 2013;147(3):242-75. doi:10.1016/j.clim.2013.04.008.
- Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. European heart journal. 2017;38(35):2649-62. doi:10.1093/eurheartj/ehx321.
- Buchmann K. Evolution of innate immunity: clues from invertebrates via fish to mammals.
 Front Immunol. 2014;5: 459. doi:10.3389/fimmu.2014.00459.
- De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. Cytokine. 2015;74(2):181-9. doi:10.1016/j.cyto.2015.02.025.

- 2. Существуют ли более чувствительные и специфичные маркеры воспаления для диагностики ИРП, и какова прогностическая значимость ферритина и IL-18?
- 3. Имеет ли перспективы внедрение в протоколы ведения пациентов ИРП биологических препаратов (блокаторы II-6 IL1, IL-18)?

В завершении следует отметить, что многочисленные исследования последних лет существенно изменили наши представление об ИРП, а, следовательно, могут повлиять как на алгоритмы диагностики этого заболевания, так и на подходы к его лечению.

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

- Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. Nature Reviews Immunology. 2013;13(6):397-411. doi:10.1038/nri3452.
- Rieber N, Gavrilov A, Hofer L, et al. A functional inflammasome activation assay differentiates patients with pathogenic NLRP3 mutations and symptomatic patients with low penetrance variants. Clinical Immunology. 2015;157(1):56-64. doi:10.1016/j. clim.2015.01.003.
- Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. Rheumatology (Oxford, England). 2018;57(8):1494-5. doi:10.1093/rheumatology/key077.
- García-García G, Fernández-Auzmendi V, Olgado-Ferrero F, et al. Acute Miopericarditis as the Presenting Feature of Adult-Onset Still's Disease. Reumatología Clínica (English Edition). 2012;8(1):31-3. doi:10.1016/j.reumae.2011.03.002.
- Myachikova VYu, Maslyansky AL, Gaydukova IZ, et al. Difficulties in diagnosis and treatment
 of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical
 manifestation. Sovremennaya revmatologia. 2016;10(1):31-6. (In Russ.) Трудности
 диагностики и лечения болезни стилла взрослых, протекавшей с экссудативым
 перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. Мячикова В.Ю.,
 Маслянский А.Л., Гайдукова И.З., и др. Современная ревматология. 2016;10(1):
 31-6. doi:10.14412/1996-7012-2016-1-31-36.
- Ravet N, Rouaghe S, Dode C, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65(9):1158-62. doi:10.1136/ard.2005.048611.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73:2160-7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204184.
- Brucato A, Shinar Y, Brambilla G, et al. Idiopathic recurrent acute pericarditis: familial Mediterranean fever mutations and disease evolution in a large cohort of Caucasian patients. Lupus. 2005;14(9):670-4. doi:10.1191/0961203305lu2197oa.
- Brucato A, Brambilla G, Moreo A, et al. Long-Term Outcomes in Difficult-to-Treat Patients With Recurrent Pericarditis. The American Journal of Cardiology. 2006;98(2):267-71. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.086.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992;19(3):424-30.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22(5):773-92. doi:10.1016/j.berh.2008.08.006.
- Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult-onset still's disease. Arthritis & Rheumatism. 1987;30(2):186-94. doi:10.1002/art.1780300209.
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease.
 Nature reviews. Rheumatology. 2018;14(10):603-18. doi:10.1038/s41584-018-0081-x.
- Masliansky AL, Mazurov VI, Zotkin EG, et al. Anti-B cell therapy of autoimmune diseases.
 Med. Immunol. 2007;9(1):15-34. (In Russ.) Анти-в-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Маслянский А. Л., Мазуров В. И., Зоткин Е. Г., и др. Медицинская иммунология. 2007;9(1):15-34.
- Maisch B, Berg PA, Kocksiek K. Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome. Relevance of antibody pattern. Clin Exp Immunol 1979;38:189e97.
- Levy Y, Shovman O, Granit C, et al. Pericarditis following permanent pacemaker insertion. Isr Med Assoc J. 2004;6:599-602.

- Meissner M, Sherer Y, Levy Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with luous serositis and nephritis. Rheumatol Int. 2000;19:199-201.
- Raatikka M, Pelkonen PM, Karjalainen J, Jokinen EV. Recurrent pericarditis in children and adolescents: report of 15 cases. J Am Coll Cardiol. 2003;42:759-64.
- Imazio M, Brucato A, Pluymaekers N, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents. Journal of Cardiovascular Medicin. 2016;17(9):707-12. doi:10.2459/ icm.0000000000000030.
- Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. International Immunology. 2017;29(9):401-9. doi:10.1093/intimm/dxx031.
- Leung YY. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(3):341-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
- Xu B, Harb SC, Cremer PC. New insights into pericarditis: mechanisms of injury and therapeutic targets. Current cardiology reports. 2017;19(7):60. doi:10.1007/s11886-017-0866-6
- Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for Recurrent pericaditis: High versus Low doses: A nonrandomized observation. Circulation. 2008;118(6):667-71 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107761064.
- Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:753-67.
- Vianello F, Cinetto F, CavraroM, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a singlecentre experience. Int J Cardiol. 2011;147:477-8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.027.
- Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases.
 N Engl J Med. 2012;367:2015-25. doi:10.1056/NEJMra1009433.

- Imazio M, Lazaros G, Picardi E, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis. Journal of Cardiovascular Medicine. 2016;17(4):263-9. doi:10.2459/ jcm.0000000000000260.
- Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. Clinical Immunology. 2013;147(3):242-75. doi:10.1016/j. clim 2013.04.008
- Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as a Common Denominator from Autoinflammatory to Autoimmune Disorders: Premises, Perils, and Perspectives. Mediators of Inflammation. 2015;2015;1-21. doi:10.1155/2015/194864.
- Simon A, Bodar E, van der Hilst JC, et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. Am J Med. 2004;117:208-10.
- So A, de Smedt T, Revaz S, Tschopp J. Research article a pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis ResTher. 2007;9:1-6. doi:10.1186/ar2143.
- Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, et al. Effectiveness and safety of anakinra for management of refractory pericarditis. Am J Cardiol. 2015;116:1277-9. doi:10.1016/j. amjcard.2015.07.047.
- Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. Ann Rheum Dis. 2014;73(12):2215-7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205990.
- Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence. JAMA. 2016 Nov 8;316(18):1906-12. doi:10.1001/jama.2016.15826.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии

Кобалава Ж. $\mathbf{\mathcal{L}}_{.}^{1}$, Лазарев П. $\mathbf{B}_{.}^{1}$, Гончаров А. $\mathbf{C}_{.}^{2}$

Дилатацию полости левого желудочка сердца и снижение его сократительной способности с последующим развитием сердечной недостаточности на фоне длительного избыточного потребления спиртосодержащих напитков принято называть алкогольной кардиомиопатией (АКМП). В развитии указанной патологии значительную роль играют непосредственное токсическое действие этанола и его метаболитов на миокард, нейроэндокринные нарушения, другие проявления алкогольной болезни и генетическая предрасположенность. Целью настоящего обзора является изучение современных представлений о механизмах развития и естественном течении АКМП, в частности, особое внимание уделено обсуждению доз алкоголя, необходимых для появления симптомов болезни и ее обратного развития. Приведены актуальные данные в отношении обследования, направленного на подтверждение факта злоупотребления алкоголем и исключение альтернативных причин поражения миокарда, а также лечения пациентов и определения прогноза заболевания.

Ключевые слова: токсическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, алкогольная болезнь сердца, этанол.

Конфликт интересов: не заявлен.

 1 ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; 2 ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия.

Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Лазарев П.В.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-4769-5834, Гончаров А.С. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковых исследований, ORCID: 0000-0002-7221-2710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): spaceman665@gmail.com

АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ДИ — доверительный интервал, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОР — относительный риск, СН — сердечная недостаточность, Φ B — Φ В — Φ

Рукопись получена 13.09.2019 Рецензия получена 07.10.2019 Принята к публикации 21.10.2019



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Гончаров А. С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):164–172 doi:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172

⊕

A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy

Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Goncharov A. S.²

Dilatation of the left ventricle cavity and its contractility decrease with the subsequent heart failure development against the background of prolonged excessive alcohol consumption is commonly called alcoholic cardiomyopathy (ACM). The direct toxic effect of ethanol and its metabolites on the myocardium, neuroendocrine disorders, other manifestations of alcoholism and a genetic predisposition play a significant role in the development of this pathology. The purpose of this review is to study modern ideas about the mechanisms of development and course of ACM. In particular, special attention is paid to discussing the doses of alcohol necessary for the onset of symptoms and its regression. Actual data are presented in relation to a survey aimed at confirming alcohol abuse and the exclusion of alternative causes of myocardial injury, as well as treating patients and determining the prognosis.

Key words: toxic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, alcoholic heart disease, ethanol.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Kobalava J. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Lazarev P. V. ORCID: 0000-0003-4769-5834, Goncharov A. S. ORCID: 0000-0002-7221-2710.

Received: 13.09.2019 **Revision Received:** 07.10.2019 **Accepted:** 21.10.2019

For citation: Kobalava Zh. D., Lazarev P.V., Goncharov A.S. A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):164–172. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172

Алкоголь является наиболее часто употребляемым токсическим веществом в мире [1]. Примерно 10% взрослого населения экономически развитых стран потребляют спиртосодержащие напитки в избыточном количестве. Вместе с тем, потребление алкоголя является частью культуры многих народов, включая

Россию [2], и может выступать в роли одной из наиболее значимых глобальных социальных и медицинских проблем [3]. В 2017г в Российской Федерации в связи с вредными последствиями употребления алкоголя на профилактический учет было взято 65,9 тыс. человек, что представляет собой более чем двукратное снижение по сравнению с показателями предыдущих лет, однако по-прежнему является недопустимо высокой величиной [4] и ассоциировано с высокими показателями преждевременной смертности [5].

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее распространенных причин развития приобретённой дилатационной кардиомиопатии (КМП), представляющей собой расширение полости и снижение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) неишемического генеза с возможным вовлечением других отделов сердца [6]. Развитие указанных изменений у пациента с подтвержденным анамнезом чрезмерного употребления алкоголя получило название алкогольной кардиомиопатии (АКМП). В широком смысле данный термин может также обозначать обширный спектр сердечно-сосудистых расстройств, развивающихся на фоне острой или хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и рассматриваемых в рамках так называемой алкогольной болезни сердца [7].

Целью настоящего обзора представляется обобщение современных представлений о развитии и патогенезе АКМП, а также методах подтверждения диагноза, лечения и определения прогноза.

Эпидемиология

Распространенность АКМП среди лиц с дилатационной КМП может составлять от 23% до 66% в зависимости от уровня алкоголизации населения, если считать диагностическим критерием потребление свыше 80 г этанола в сут. в течение более чем 5 лет, однако при использовании других критериев злоупотребления алкоголем частота выявления данного заболевания может сильно отличаться [1]. Как правило, указанная патология чаще встречается у мужчин среднего возраста [8].

При изучении АКМП в рамках исследования глобального бремени болезней в 2015г было подсчитано, что это заболевание может ежегодно являться причиной 81600 смертей в мире [9]. Согласно последним эпидемиологическим данным, алкоголь вносит существенный (6,3%) вклад в общее количество случаев смерти от КМП. Выявлена значительная гетерогенность уровня смертности от АКМП: в России отмечаются наибольшие значения данного показателя (163,8 случая на 1 млн населения в год), существенно превышающие аналогичные цифры для большинства других стран и регионов [10]. Причиной отличий в эпидемиологии АКМП может являться разный характер употребления спиртосодержащих напитков в отдельных странах, например, частота запойного потребления алкоголя [5, 11]. К тому же, имеют место недостаточное сообщение об указанной патологии в качестве причины смерти (примерно в каждой второй стране мира), а также вынесение неправильных суждений (до двух третей зарегистрированных случаев) о наличии и степени выраженности АКМП. Это обусловлено низкой частотой выполнения аутопсий во многих странах, стигматизацией лиц с алкогольной интоксикацией, а также отсутствием четких диагностических критериев для верификации данного заболевания [10, 12].

Частота обнаружения АКМП у лиц, проходящих лечение по поводу алкогольной зависимости, обычно равна 21-32% [13]. При анализе медицинских данных жителей Калифорнии в возрасте ≥21 года (n=14727591), 1,8% лиц, имевших документированное злоупотребление алкоголем, имели более высокую вероятность развития застойной СН (относительный риск (ОР) 2,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,29-2,39; р<0,0001) [14]. Количество госпитализаций с диагнозом АКМП в Соединенных Штатах Америки (США) составляет 2834 случаев в год, а средняя внутрибольничная летальность от данного заболевания равна 4,5% [15].

Общим ограничением для исследований по изучению эпидемиологии и прогноза АКМП является анамнестический характер о количестве и видах потребляемого алкоголя [1] в отсутствие доступного документального подтверждения. Распространенность данного заболевания может быть гораздо выше из-за сложности выявления доклинических бессимптомных стадий [2].

Количество алкоголя и вероятность развития CH и АКМП

В США и европейских странах среднесуточной нормой потребления алкоголя для женщин считается один стандартный "дринк", равный 10-14 г этанола, а для мужчин допустимое количество равняется двум дринкам [3, 16].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии умеренного потребления алкоголя на риск развития СН [17]. Так, при наблюдении 14629 участников эпидемиологического исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) без признаков клинически выраженной СН в течение 24 лет развитие данного заболевания отмечалось у 1271 мужчины и 1237 женщин. Лица мужского пола, потреблявшие до 7 стандартных дринков в нед., имели меньшую вероятность развития СН (ОР 0,80, 95% ДИ 0,68-0,94, p=0,006) по сравнению с теми, кто не употреблял алкоголь [18]. В метаанализе 8 проспективных исследований (n=202378, 6211 случая CH) также отмечен положительный эффект малого и умеренного употребления алкоголя (3-10 дринков в нед.) на риск возникновения СН (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78-0,93) по сравнению с лицами, не употреблявшими спиртосодержащих напитков [19]. Среди 6973 пациентов с хронической СН, участвовавших в исследовании GISSI-HF, умеренное употребление вина ассоциировалось с лучшим качеством жизни, меньшим количеством симптомов депрессии и низким уровнем биомаркеров воспаления при отсутствии негативного влияния на клинические исходы [20].

Благоприятное воздействие небольших доз алкоголя на общую смертность было недавно показано в метарегрессионном анализе 87 исследований (n=3998626), в котором зависимость риска летального исхода от количества выпиваемого спиртного имела форму Ј-кривой, а наименьший риск отмечался у лиц, потреблявших в среднем 1,3-24,9 г этанола в сут. (ОР 0,86; 95% ДИ 0,83-0,90) или эпизодически (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79-0,89). Вместе с тем, после проведения многофакторного анализа с учетом возможных причин отказа от алкоголя данный протективный эффект терял статистическую значимость (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88-1,07). Отсутствие снижения смертности среди лиц, употреблявших алкоголь, также было продемонстрировано после исключения из анализа исследований низкого качества с большим количеством вероятных систематических ошибок [21].

В одном из наиболее крупных методически выполненных анализов, включившем 599912 лиц, употреблявших спиртные напитки (40310 случаев смерти, 39018 случаев сердечно-сосудистых заболеваний, 5,4 млн человеко-лет), по мере увеличения потребления алкоголя наблюдалось линейное нарастание риска СН (ОР 1,09 при увеличении приема этанола на 100 г в нед.; 95% ДИ 1,03-1,15), а также других сердечнососудистых заболеваний, причем благоприятный эффект малых количеств спиртосодержащих напитков выявлялся лишь для инфаркта миокарда. У лиц в возрасте 40 лет употребление 101-200, 201-350 и >350 г этанола в нед. приводило к снижению средней ожидаемой продолжительности жизни на 6 мес., 1-2 года и 4-5 лет, соответственно, по сравнению с употреблявшими меньшее количество спиртных напитков [22]. При анализе здорового населения экономически развитых стран (n=74612) особенно высокий риск СН наблюдался у мужчин при употреблении >28 стандартных дринков в нед. (ОР 1,45; 95% ДИ 1,09-1,93) [23].

Все перечисленные данные свидетельствуют о том, что несмотря на результаты ряда наблюдательных исследований говорить о пользе употребления различных количеств алкоголя неправомерно [24].

АКМП в настоящее время считается самостоятельным заболеванием, хотя существует мнение, согласно которому этанол является лишь триггером или веществом, способствующим развитию дилатации ЛЖ, вызванной другими причинами [1], поскольку не у всех лиц, потребляющих избыточное количество алкоголя, наличие данной вредной привычки ассоциируется с развитием АКМП.

Экспериментальные исследования, демонстрировавшие негативное влияние алкоголя на миокард, как

правило, заключались в употреблении здоровыми добровольцами определенной дозы алкогольных напитков и последующем измерении гемодинамических параметров. Среди больных с хроническим алкоголизмом, одновременно имевших нарушения сократимости ЛЖ, несмотря на вазодилатацию и учащение сердечного ритма, увеличение сердечного выброса было гораздо меньшим по сравнению со здоровыми лицами или не наблюдалось совсем [1, 25].

Обычно клинические и доклинические признаки АКМП выявляются при значительном превышении норм употребления алкоголя: у пациентов с данным заболеванием алкогольный анамнез, как правило, прослеживается на протяжении не менее 5 лет с ежедневным потреблением спиртного, превышающим 80-90 г этанола в день [3]. Было установлено, что в качестве порогового уровня потребления алкоголя, с превышением которого резко увеличивается риск развития АКМП, может выступать количество, равное 20 кг алкоголя на кг веса в течение жизни, а субклинические изменения могут развиваться с пересечением порога в 10 кг на кг веса [26].

Важно, что приведенные расчеты порогового уровня не учитывают пол и вес пациента. Считается, что у женщин ввиду более низкой массы тела схожее количество алкоголя проникает в миокард при употреблении меньших доз [1]. Таким образом, лица женского пола в большей степени предрасположены к развитию кардиотоксичности, а появление признаков АКМП у них может наблюдаться при достижении меньшей кумулятивной дозы потребленного алкоголя по сравнению с мужчинами [27].

Патогенез

Этанол, а также его метаболиты — ацетальдегид и ацетат — обладают прямым токсическим действием на миокард. К тому же, у пациентов, длительно потребляющих спиртосодержащие напитки в больших количествах, может развиваться дефицит отдельных витаминов (В1), микроэлементов (селен) и электролитов (магний, фосфор, калий), которые могут вносить небольшой дополнительный вклад в поражение сердечной мышцы. Некоторые алкогольные напитки контаминированы примесями, содержащими свинец или кобальт, хотя следовые количества этих веществ не способны самостоятельно вызвать развитие АКМП [2].

Клиническим доказательством токсического действия этанола на миокард является повышение уровня тропонина, которое может сопровождать алкогольный эксцесс [28]. Механизмы алкогольиндуцированного повреждения миокарда многообразны [1, 2]: нарушение синтеза белков, изменения токов кальция и чувствительности миофиламентов к нему, усиление оксидативного стресса, укорочение потенциала действия, а также разобщение процессов

сокращения и возбуждения ввиду нарушения передачи внутриклеточных сигналов [29], индукция воспаления [30] и отложение гликогена [31]. Воздействие этанола приводит к нарушению механизмов репарации и репликации кардиомиоцитов, что, в свою очередь, способствует усилению ремоделирования сердечной мышцы [17].

По данным группы отечественных авторов, решающим процессом, ответственным за формирование начальных изменений в миокарде, является изменение липидного состава мембраны клеток миокарда и усиление симпатоадреналового воздействия на сердце [32]. Отмечается снижение числа бета1-адренорецепторов и М-холинопрецепторов, а также активности аденозинциклазы в миокарде, что наряду с увеличением концентрации катехоламинов в плазме оказывает отрицательный инотропный эффект [33].

В недавнем исследовании была установлена модулирующая роль отдельных миокинов (FGF-21, METRNL, IGF-1, миостатин) в развитии алкоголь-индуцированного повреждения миокарда и его последующем восстановлении [34]. У пациентов, страдающих алкоголизмом, отмечается также усиление механизмов апоптоза с участием Вах и Всl-2, экспрессия которых значительно увеличивается [35]. На крысах, потреблявших высокие дозы алкоголя, было показано клинически значимое повышение активности каспазы-3, являющейся одним из маркеров апоптоза [36].

В последние годы при изучении животных моделей обнаружены дополнительные признаки повреждения митохондрий в виде изменения их мембранного потенциала и активности ферментов дыхательной цепи, а также снижения биосинтеза АТФ [37]. Наблюдалось уменьшение содержания супероксиддисмутазы, метаболитов глутатиона и малонового диальдегида, а также перекисное окисление липидов, повышение образования свободных радикалов, активных форм кислорода. Особую роль может играть активность альдегиддегидрогеназы-2 в митохондриях, осуществляющей превращение токсичного ацетальдегида в ацетат, гиперэкспрессия которой позволяет предотвратить последствия острого и хронического алкогольного повреждения [32, 38].

Внекардиальными процессами, вносящими вклад в развитие рассматриваемой патологии, являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1] и нарушение функции эндотелия [39].

Индивидуальная предрасположенность к возникновению АКМП может выражаться в особенностях структуры миокарда или метаболизма алкоголя [1]. Некоторые генетические полиморфизмы ферментов, связанных с превращениями этанола (алкогольи альдегиддегидрогеназа), ассоциированы с увеличением риска развития АКМП [1]. Сообщается о более частом выявлении точечных мутаций митохондри-

альной ДНК у пациентов с данным заболеванием, хотя указанные изменения могут быть и следствием вредного воздействия алкоголя [40].

Распространенность редких вариантов 9 генов структурных белков кардиомиоцитов у больных АКМП (n=141, 13,5%) была выше, чем у здоровых лиц (n=445, 2,9%), но сопоставима с таковой при верифицированной дилатационной КМП (n=716, 19,4%). У лиц с АКМП преимущественно (в 9,9% случаев) обнаруживали гены, приводившие к синтезу укороченных цепей белка титина (TTNtv), как и в случае наследственной дилатационной КМП [41]. Есть предположение, что генетический вклад в развитие АКМП является более существенным, чем представляется в настоящий момент [42].

Иммунологические нарушения и воспаление, вероятно, также могут играть роль в патогенезе АКМП: у 30% лиц, избыточно потреблявших алкоголь, при аутопсии выявлялась лимфоцитарная инфильтрация и повышение экспрессии молекул адгезии и человеческого лейкоцитарного антигена в миокарде, а в ряде случаев ХАИ может наблюдаться формирование аутоиммунитета [2, 43]. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, в организме могут синтезироваться антитела к модифицированным ацетальдегидом белкам, оказывающие деструктивное воздействие на миокард [44]. Больные АКМП и СН характеризовались более высокими значениями воспалительных цитокинов и изменениями клеточного иммунитета в сравнении с пациентами с ишемической КМП, причем выраженность этих изменений коррелировала с тяжестью СН и морфофункциональными изменениями сердца [45].

Наконец, при обсуждении возможных путей развития АКМП необходимо помнить о том, что злоупотребление алкоголем может приводить к развитию других сердечно-сосудистых заболеваний, каждое из которых способно вызывать изменения сердечной мышцы: артериальная гипертония, стабильная стенокардия, нарушения ритма сердца. Также у лиц, злоупотребляющих алкоголем, часто встречаются нарушения липидного обмена, в особенности гипертриглицеридемия, и другие признаки метаболического синдрома [46, 47]. Поражение сердца у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями печени получило название цирротической КМП, характеризующейся повышением сердечного выброса с последующей систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, хотя не все случаи цирротической КМП имеют алкогольный генез [48].

Клинические формы

В отечественной литературе Тареев и Мухин описали три клинических формы АКМП: классическая (проявляется клиникой СН), квазиишемическая (кардиалгии в сочетании с изменениями на ЭКГ)

Таблица 1

Лабораторные маркеры АКМП

Название	Интерпретация	Нормализация после прекращения	Возможность использования для	
		приема алкоголя	мониторирования абстиненции	
Концентрация алкоголя	Острая алкогольная интоксикация	Несколько часов	Да	
Средний объем эритроцита	Макроцитоз	3 месяца	Нет	
АСТ, АЛТ, АСТ/АЛТ	Алкогольное поражение печени	4 недели	Нет	
Углевод-дефицитный трансферрин	Хроническое злоупотребление алкоголем	4 недели	Нет	
Этилглюкуронид и этилсульфат	Риск развития алкогольной болезни	2 дня	Да	
Фосфатидилэтанол	Риск развития алкогольной болезни	4 недели	Нет	
Мозговой натрийуретический пептид	Сердечная недостаточность	Несколько недель	Нет	
Тропонин	Острое (чаще) или хроническое	Обычно 1-3 дня	Нет	
	повреждение миокарда			

и аритмическая [49]. Можно выделить три стадии развития АКМП: доклиническая (бессимптомная), стадия клинических проявлений и, наконец, развитие хронической СН [3].

Начальные стадии поражения миокарда обычно выявляются при эхокардиографии: сперва это гипертрофия стенок ЛЖ, а затем — его дилатация, происходящая параллельно с истончением межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ [13]. Ранние клинические проявления неспецифичны и могут быть обусловлены, например, нарушениями ритма сердца и изменением уровня артериального давления. Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ при проведении эхокардиографии может наблюдаться у значительного количества (до 30%) лиц, страдающих алкоголизмом, с последующим появлением у части из них симптомов и признаков СН, т.е. одышки, ортопноэ, периферических отеков, чувства сердцебиения, никтурии.

Диагностика

Рутинный скрининг пациентов на предмет избыточного употребления алкоголя на уровне первичного звена оказания медицинской помощи был предложен в качестве метода выявления АКМП и другой алкоголь-ассоциированной патологии [50], поскольку большинство больных успешно скрывает факт злоупотребления алкоголем на ранней стадии заболевания [51]. Считается, что число обращений к врачу и экстренных госпитализаций у пациентов с АКМП выше по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием [52].

Сбор анамнеза в отношении вредных привычек больного и его ближайшего окружения должен быть особенно тщательным. В настоящее время наиболее распространены различные методы интервью и опросников вследствие их удобства и дешевизны. Так, мичиганский тест для скрининга алкоголизма — MAST, который состоит из 25 вопросов, обладает чувствительностью до 98%. С помощью более короткого опросника CAGE считается возможным выявление до 81% пациентов, хронически употребляющих

алкоголь [3, 49]. Ввиду появления сведений о наличии характерных для АКМП генетических изменений полезным может оказаться скрининг родственников первой линии, а в некоторых случаях — проведение генетического тестирования [41].

При физическом исследовании обращают внимание на наличие так называемых стигм ХАИ, к которым относятся сосудистые звездочки (телеангиоэктазии), контрактура Дюпюитрена, гинекомастия, ринофима, увеличение околоушных желез, а также малые печеночные признаки, появляющиеся при алкогольном поражении печени, и неврологические расстройства (например, энцефалопатия Вернике) [3, 13].

К лабораторным маркерам избыточного потребления алкоголя (табл. 1) относятся повышение гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), аспартат- и аланинаминотрансферазы с преобладанием первой, а также макроцитоз и углеводдефицитный трансферрин, представляющий собой дефектную форму трансферрина и являющийся наиболее специфичным тестом [53]. Выявление этиловых эфиров жирных кислот в эритроцитах и сыворотке крови актуально лишь в первые сутки после приема алкогольсодержащих напитков и в меньшей степени применимо для выявления хронических форм алкогольной болезни [2]. Определение отдельных фракций ГГТ позволяет предположить наличие абстиненции (повышение только m-ГГТ и s-ГГТ) или продолжающегося приема алкоголя у большинства пациентов [54]. Возможно повышение биомаркеров СН (натрийуретические пептиды) и повреждения миокарда (тропонин) [2].

Эхокардиографическим критерием АКМП является дилатация полости ЛЖ в сочетании со снижением ФВ ЛЖ <45%. Примерно у 50% бессимптомных больных алкоголизмом отмечаются эхокардиографические признаки нарушения расслабления ЛЖ при сохраненной сократительной способности. Диастолическая дисфункция ЛЖ в отсутствие дополнительных клинических симптомов и признаков выявляется, как правило, при кумулятивном потреблении ≥5 кг алкоголя на кг массы тела [55].

При эндомиокардиальной биопсии точное различение идиопатической, хронической воспалительной и алкогольной КМП практически невозможно ввиду схожести микроскопической картины (фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов с изменением структуры ядер) и выполнения Далласских критериев и определения миокардита, предложенного Всемирной ассоциацией сердца [2]. Несмотря на корреляцию тяжести гистологических изменений с выраженностью СН, выполнение эндомиокардиальной биопсии для определения как общего прогноза, так и возможного эффекта абстиненции, нецелесообразно. Магнитно-резонансная томография сердца является методом выбора при дифференциальной диагностике с гипертрофической и воспалительной КМП, а также болезнями накопления [2].

Учитывая сложность постановки диагноза АКМП ввиду отсутствия четких лабораторно-инструментальных критериев верификации алкогольного генеза поражения миокарда, обследование пациентов направлено, главным образом, на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями сердца, способными привести к схожей клинической и эхокардиографической картине. Например, всем пациентам с дилатационной КМП неуточненного генеза старше 35 лет должна быть выполнена коронароангиография для исключения стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [6]. Соответственно, АКМП может рассматриваться в качестве диагноза исключения, косвенным подтверждением которого может служить наличие положительной клинической динамики на фоне отказа от употребления алкоголя.

Лечение

Специфические лекарственные средства для терапии АКМП не разработаны. Уменьшение количества потребляемых спиртных напитков или полное воздержание от употребления алкоголя является лучшим способом увеличения выживаемости в популяции лиц с данным заболеванием [56].

Больные АКМП должны получать медикаментозную терапию согласно рекомендациям по лечению СН с низкой ФВ ЛЖ, которая способствует улучшению функции миокарда и прогноза в данной популяции [57]. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пероральных антикоагулянтов в связи с низкой приверженностью, высокой частотой травм и нарушений функции печени [2].

Наиболее спорным моментом является имплантация внутрисердечных устройств: так, известны ассоциации АКМП с желудочковыми нарушениями ритма и ВСС [58]. С другой стороны, ввиду относительного частого восстановления систолической функции при АКМП часть процедур могут оказаться не вполне обоснованными, что сопряжено с существенными экономическими затратами и нарушением качества жизни пациентов [1, 3].

Пользу может принести использование наружного кардиовертера-дефибриллятора. В серии 127 пациентов с КМП (средний возраст 52,6 лет, исходная ФВ ЛЖ 19%), подтверждавших избыточное потребление алкоголя, ношение такого устройства в течение в среднем 18 часов на протяжении 51 сут. приводило к эффективному срабатыванию у 5,5% пациентов. В дальнейшем у 33% больных было зарегистрировано восстановление систолической функции, а в 23,6% случаев наружный дефибриллятор был заменен на имплантируемое устройство [59].

Ряд препаратов активно изучался на предмет применения с целью лечения алкогольной зависимости. Большинство из них направлены на снижение тяги к потреблению алкоголя: дисульфирам (ингибитор альдегиддегидрогеназы), баклофен (агонист рецепторов гамма-аминомасляной кислоты), габапентин, налтрексон (антагонист опиоидных рецепторов), налмефен (антагонист μ- и δ-опиоидных рецепторов и частичный агонист к-рецепторов), а также акампросат [2, 3, 13]. Подробное сравнение данных медикаментов находится за рамками настоящего обзора, однако следует подчеркнуть, что ввиду различной эффективности и переносимости выбор конкретного препарата должен осуществляться с учетом индивидуальных особенностей пациента, в т.ч. наличия сопутствующих заболеваний. Для лечения алкогольной зависимости требуется комбинированный подход, сочетающий медикаментозную и психосоциальную терапию (включая т.н. группы анонимных алкоголиков) [60].

Течение и прогноз

Знания о естественном течении АКМП были получены в период, когда пациенты не получали современной фармакотерапии СН [1]. В работе Fauchier L, et al. пациенты с АКМП (n=50), получавшие иАПФ в 81% случаев, имели худшую выживаемость по сравнению с больными (n=84) дилатационной КМП после окончания 47-месячного периода наблюдения [61], причем единственным фактором благоприятного прогноза была абстиненция от приема алкоголя. В многоцентровом исследовании, проведенном Gavazzi, et al., выживаемость при АКМП (n=79) без трансплантации сердца в течение 7 лет оказалась равной 41% [62]. В недавнем одноцентровом исследовании, проведенном в Китае, при ретроспективном наблюдении 321 больного АКМП в течение 3,8 лет смертность составила 27,7%, а независимыми предикторами неблагоприятного исхода были продолжительность комплекса QRS, низкое систолическое артериальное давление и функциональный класс СН во время первой госпитализации [60].

У пациентов с тяжелой СН на фоне злоупотребления алкоголем возможными механизмами смерти являются аритмии, полная атриовентрикулярная

блокада, системные или легочные тромбоэмболические события. При продолжении потребления алкоголя в больших количествах смертность достигает 40-50% в течение 4-5 лет [2].

В литературе описано множество примеров полного восстановления сократительной функции ЛЖ у больных АКМП, достигших абстиненции [1]. Ввиду выраженной зависимости от алкоголя 1/3 больных после установления диагноза АКМП продолжают употребление спиртных напитков в прежних количествах, еще у 30-40% пациентов удается лишь сократить прием алкоголя до умеренного уровня (<60 мг/сут.), что, впрочем, также может приносить ощутимую пользу [63]. В уже упомянутой работе Gavazzi A, et al. у пациентов с АКМП, продолжавших прием спиртного, наблюдались более низкие показатели выживаемости без трансплантации сердца в течение 7 лет наблюдения по сравнению с лицами, прекратившими употребление алкоголя (27% vs 45%) [62].

При условии абстиненции признаки клинического выздоровления могут отмечаться примерно в 1/3 случаев [64]. Восстановление ФВ ЛЖ при очень низких исходных значениях данного показателя, как правило, не наблюдается [62, 63] ввиду потери большого количества кардиомиоцитов и наличия далеко зашедшего фиброза, хотя установить точные критерии "точки невозврата" не представляется возможным [13]. Как правило, улучшение наблюдается в первые 6 мес. отказа от алкоголя и сохраняется на протяжении не менее 2 последующих лет [27].

В то же время в некоторых работах были показаны положительные эффекты продолжения приема алкоголя в малых и умеренных количествах, сравнимые с наблюдаемыми при абстиненции. При наблюдении 94 пациентов с АКМП в течение 59 мес. у трети (33%) пациентов отмечалось стабильное течение заболевания, у другой трети (37%) — восстановление систолической функции, а остальные больные умерли (15%) или перенесли трансплантацию сердца (15%); причины смерти были разделены примерно поровну между прогрессированием СН и ВСС [64]. Вероятность наступления неблагоприятного исхода не зависела от типа потребляемых алкогольных напитков, длительности и количества приема алкоголя и была в целом гораздо ниже, чем в группе сравнения (n=188), состоявшей из пациентов с идиопатической дилатационной КМП (отношение шансов 0,4; 95% ДИ 0,2-0,8; p=0,01) [64].

Значительное восстановление ФВ ЛЖ на ≥10% с достижением значений ≥40% в течение периода наблюдения с медианой 82 мес. отмечалось у 42% пациентов и сопровождалось улучшением клинических исходов (трансплантация сердца и смерть от сердечно-сосудистых причин) по сравнению с пациентами, не имевшими подобного улучшения (1% vs

30%, p<0,001). Предикторами восстановления систолической функции ЛЖ в многофакторном анализе были нормальная длительность комплекса QRS (<120 мс), лечение бета-блокаторами и отсутствие терапии диуретиками. Подобная положительная динамика отмечалась как среди больных, полностью прекративших прием алкоголя, так и в группе пациентов, перешедших на потребление умеренного количества спиртосодержащих напитков [65].

В этой же серии больных у 18 (19%) пациентов с АКМП зарегистрировано развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ВСС и эффективное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора), частота которых была выше, чем у больных идиопатической дилатационной КМП (20 (11%), p=0.048), но лишь при значениях ФВ ЛЖ <40% [58]. К слову, частота применения блокаторов ренинангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторов и антагонистов альдостерона в данной когорте достигала 90%, 76% и 57%, соответственно, что может служить объяснением общего улучшения исходов АКМП в современных исследованиях по сравнению с более ранними [65]. По мнению ряда авторов, сокращение потребления алкоголя до 60 г/сут. и менее при условии отсутствия запоев может быть рекомендовано в случае невозможности полного отказа от вредной привычки, однако не должно быть основным посылом для пациента ввиду возможной недооценки рисков и возврата к приему прежнего количества спиртного [39].

Перспективы

В настоящее время предпринимаются многие шаги для снижения заболеваемости и смертности от алкоголь-ассоциированных заболеваний, включая АКМП. Так, сокращение объемов потребления спиртного в странах Восточной Европы [11, 66], отмечающееся в последнее время, должно привести к уменьшению заболеваемости АКМП в ближайшем будущем.

Ключом к лучшему пониманию механизмов АКМП и разработке специфических препаратов для лечения данного заболевания является изучение трансляционных животных моделей [67], в одной из которых отмечена польза назначения рапамицина в виде снижения конечно-диастолических размеров ЛЖ, а также показателей активности апоптоза в миокарде [68].

Новые терапевтические стратегии лечения АКМП предполагают использование факторов роста и регуляции миокарда (т.н. кардиомиокинов), а также стимуляцию процессов регенерации и репарации сердечной мышцы (телоциты и стволовые клетки). Перспективным представляется подавление активности сигнальных путей, ответственных за гипертрофию и гибель кардиомиоцитов (миостатины, сиртуины,

каспаза), развитие фиброза (малые интерферирующие РНК, трансформирующий фактор роста- β , релаксин) и окислительно-энергетическое повреждение миокарда (кардиомиокины, грелин, лептин) [34]. Изучение и попытки воздействия на вышеуказанные механизмы проводятся в настоящий момент на уровне доклинических исследований.

Заключение

Немногочисленность исследований, посвященных АКМП, свидетельствует о сложности ее верификации, несмотря на кажущуюся простоту диагностических критериев, что является вероятной причиной недооценки распространенности данной болезни. Более подробное изучение механизмов

развития патогенного действия этанола на миокард, а также генетической предрасположенности, позволяет разрабатывать и изучать новые методы терапии с возможной персонализацией подхода к ведению отдельных пациентов в недалёком будущем. Вместе с тем, необходимо помнить, что наиболее эффективным методом профилактики и лечения указанного заболевания является снижение объема потребления алкоголя, имеющее решающее значение как для конкретного больного, так и на популяционном уровне.

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

Литература/References

- Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. World J Cardiol. 2014;6(8):771-81. doi:10.4330/wjc.v6.i8.771.
- Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. Herz. 2016;41(6):484-93. doi:10.1007/s00059-016-4469-6.
- Yusupova AO. Alcoholic cardiomyopathy: basic aspects of epidemiology, pathogenesis and pharmacotherapy. Ration Pharmacother Cardiol. 2014;10(1):651-8. (In Russ.) Юсупова А.О. Алкогольная кардиомиопатия: основные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):651-8.
- Russian statistical yearbook 2018. Statistical digest M.: Rosstat, 2018. p. 697. (In Russ.) Российский статистический ежегодник 2018. Статистический сборник М.: Росстат, 2018 p.697. ISBN 978-5-89476-456-6.
- Zaridze D, Lewington S, Boroda A, et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1465-73. doi:10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016 Jun 14;37(23):1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
- Moiseev VS, Nikolaev AY, Garmash IV. Alcohol disease. Injury of internal organs. M.: Geotar-Media, 2014. p. 480. (In Russ.) Моисеев В.С., Николаев А.Ю., Гармаш И.В. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. М.: Гэотар-Медиа, 2014. p. 480. ISBN: 978-5-9704-2812-2.
- Rehm J, Hasan OSM, Imtiaz S, Neufeld M. Quantifying the contribution of alcohol to cardiomyopathy: A systematic review. Alcohol. 2017;61:9-15. doi:10.1016/j. alcohol.2017.01.011.
- Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390:1151-210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
- Manthey J, Probst C, Rylett M, Rehm J. National, regional and global mortality due to alcoholic cardiomyopathy in 2015. Heart. 2018 Oct;104(20):1663-9. doi:10.1136/ heartjnl-2017-312384.
- Shield KD, Rylett M, Rehm J. Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990-2014.
 Copenhagen, Denmark: WHO European Region, 2016. p. 78.
- Rehm J, Imtiaz S. A narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2016;11(1):37.
- Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. Eur J Intern Med. 2017;43:1-5. doi:10.1016/j.ejim.2017.06.014.
- Whitman IR, Agarwal V, Nah G, et al. Alcohol Abuse and Cardiac Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;69(1):13-24. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.048.
- Ram P, Lo KB, Shah M, et al. National trends in hospitalizations and outcomes in patients with alcoholic cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2018 Nov;41(11):1423-9. doi:10.1002/ clc.23067
- Goel S, Sharma A, Garg A. Effect of Alcohol Consumption on Cardiovascular Health. Curr Cardiol Rep. 2018;20(4):19. doi:10.1007/s11886-018-0962-2.
- Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. Nat Rev Cardiol. 2015;12(10):576-87. doi:10.1038/nrcardio.2015.91.
- Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur Heart J. 2015;36(15):939-45. doi:10.1093/eurhearti/ehu514.

- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a doseresponse meta-analysis of prospective studies. Eur J Heart Fail. 2015;17(4):367-73. doi:10.1002/ejhf.228.
- Cosmi F, Di Giulio P, Masson S, et al. Regular wine consumption in chronic heart failure: impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. Circ Heart Fail. 2015;8(3):428-37. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002091.
- Stockwell T, Zhao J, Panwar S, et al. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. J Stud Alcohol Drugs. 2016;77(2):185-98. doi:10.15288/jsad.2016.77.185.
- Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet. 2018;391(10129):1513-23. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
- Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Contrasting association between alcohol consumption and risk of myocardial infarction and heart failure: Two prospective cohorts. Int J Cardiol. 2017;231:207-10. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.149.
- Criqui MH, Thomas IC. Alcohol Consumption and Cardiac Disease: Where Are We Now? J Am Coll Cardiol. 2017;69(1):25-7. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.049.
- Cameli M, Ballo P, Garzia A, et al. Acute effects of low doses of ethanol on left and right ventricular function in young healthy subjects. Alcohol Clin Exp Res. 2011;35:1860-5. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01530.x.
- Kupari M, Koskinen P. Relation of left ventricular function to habitual alcohol consumption.
 Am J Cardiol. 1993;72:1418-24. doi:10.1016/0002-9149(93)90190-N.
- Lange RA, Hillis LD. Cardiomyopathies Induced by Drugs or Toxins In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Elsevier, 2018:1631-9. ISBN: 9780323555920.
- Waszkiewicz N, Szulc A, Zwierz K. Binge drinking-induced subtle myocardial injury. Alcohol Clin Exp Res. 2013;37(8):1261-3. doi:10.1111/acer.12208.
- Leibing E, Meyer T. Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. Herz. 2016;41(6):478-83. doi:10.1007/s00059-016-4459-8.
- González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14660-71. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14660.
- Sokolova OV. The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. Sud Med Ekspert. 2016;59(1):3-6. (In Russ.) Соколова О.В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Судебно-медицинская экспертиза. 2016;59(1):3-6. doi:10.17116/sudmed20165913-6.
- Pirozhkov SV, Panchenko LF. Alcoholic heart disease. Kardiologiia. 2013;53(8):87-92. (In Russ.) Пирожков С.В., Панченко Л.Ф. Алкогольное поражение сердца. Кардиология. 2013;53(8):87-92.
- Strasser RH, Nüchter I, Rauch B, et al. Changes in cardiac signal transduction systems in chronic ethanol treatment preceding the development of alcoholic cardiomyopathy. Herz. 1996;21(4):232-40.
- Fernández-Solà J, Planavila Porta A. New Treatment Strategies for Alcohol-Induced Heart Damage. Int J Mol Sci. 2016;17(10):E1651. doi:10.3390/ijms17101651.
- Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. Cardiovasc Toxicol. 2014;14(4):291-308. doi:10.1007/s12012-014-9252-4.
- Rodriguez A, Chawla K, Umoh NA, et al. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? Biomolecules. 2015;5(4):3193-203. doi:10.3390/biom5043193.
- Steiner JL, Lang CH. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. Int J Biochem Cell Biol. 2017;89:125-135. doi: 10.1016/j.biocel.2017.06.009.

- Liu B, Zhang R, Wei S, et al. ALDH2 protects against alcoholic cardiomyopathy through a mechanism involving the p38 MAPK/CREB pathway and local renin-angiotensin system inhibition in cardiomyocytes. Int J Cardiol. 2018;257:150-9. doi:10.1016/j. iicard.2017.11.094.
- O'Neill D, Britton A, Brunner EJ, Bell S. Twenty-Five-Year Alcohol Consumption Trajectories and Their Association With Arterial Aging: A Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(2). pii:e005288. doi:10.1161/JAHA.116.005288.
- Zapico SC, Ubelaker DH. mtDNA Mutations and Their Role in Aging, Diseases and Forensic Sciences. Aging Dis. 2013;4(6):364-80. doi:10.14336/AD.2013.0400364.
- Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2293-302. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.462.
- Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS. Cardiovascular effects of alcohol: A double-edged sword / how to remain at the nadir point of the J-Curve? Alcohol. 2018;76:117-29. doi:10.1016/j.alcohol.2018.08.011.
- Tereschenko SN, Zhirov IV, Kotaeva EA, Malichenko. Alcoholic and dilated cardiomyopathies.
 Is equal sign justified? Kardiologiia. 2008;3:93-6. (In Russ.) Терещенко С. Н., Жиров И. В.,
 Котаева Е. А., Маличенко Е. В. Алкогольная и дилатационная кардиомиопатия.
 Правомочен ли знак равенства? Кардиология. 2008;3:93-6.
- Moiseev VS, Shelepin AA. Alcohol and heart disease. M.: Geotar-media, 2019. p. 168. (In Russ.) Моисеев В. С., Шелепин А. А. Алкоголь и болезни сердца. М.: Гэотар-медиа, 2009. p. 168. ISBN 978-5-9704-1272-5.
- Moiseev VS, Goncharov AS, Kiyakbaev GK. Immune inflammatory alterations (myocarditis?) in chronic heart failure patients with alcohol abuse. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;12(85):27-35. (In Russ.) Моисеев В.С. Гончаров А.С., Киякбаев Г.К. Иммуно-воспалительные изменения (миокардит?) при хронической сердечной недостаточности у больных, злоупотребляющих алкоголем. Терапевтический архив. 2013;12(85):27-35.
- Vieira BA, Luft VC, Schmidt MI, et al. Timing and Type of Alcohol Consumption and the Metabolic Syndrome — ELSA-Brasil. PLoS One. 2016;11(9):e0163044. doi:10.1371/journal.pone.0163044.
- Du D, Bruno R, Dwyer T, Venn A, Gall S. Associations between alcohol consumption and cardio-metabolic risk factors in young adults. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(18):1967-78. doi:10.1177/2047487317724008.
- Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. World J Gastroenterol. 2015;21(41):11502-21. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11502.
- Moiseev VS, Kiyakbaev GK, Lazarev PV. Cardiomyopathies and myocarditis. M.: Geotar-Media, 2018. p. 532. (In Russ.) Моисеев В.С., Киякбаев Г.К., Лазарев П.В. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-медиа, 2018. p. 532. ISBN: 978-5-9704-4477-1
- OECD. Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy. OECD Publishing, 2015. p. 240. ISBN 978-92-64-18106-9. doi:10.1787/9789264181069-en.
- Probst C, Manthey J, Martinez A, Rehm J. Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2015;10:32. doi:10.1186/s13011-015-0028-z.
- Manthey J, Gual A, Jakubczyk A, et al. Alcohol use disorders in Europe: A comparison of general population and primary health care prevalence rates. J Subst Use 2016;21:478-84. doi:10.3109/14659891.2015.1063719.

- Bortolotti F, Sorio D, Bertaso A, Tagliaro F. Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007-2017. J Pharm Biomed Anal. 2018;147:2-12. doi:10.1016/j.jpba.2017.09.006.
- Franzini M, Fornaciari I, Vico T, et al. High-sensitivity γ-glutamyltransferase fraction pattern in alcohol addicts and abstainers. Drug Alcohol Depend. 2013;127(1-3):239-42. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.06.004.
- Hung CL, Gonçalves A, Lai YJ, et al. Light to moderate habitual alcohol consumption is associated with subclinical ventricular and left atrial mechanical dysfunction in an asymptomatic population: dose-response and propensity analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(11):1043-51.e4. doi:10.1016/j.echo.2016.07.014.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American heart association. Circulation 2016;134:e579-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000455.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Guzzo-Merello G, Dominguez F, González-López E, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2015;199:99-105. doi:10.1016/j. iicard.2015.07029.
- Opreanu M, Wan C, Singh V, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: A national database analysis. J Heart Lung Transplant. 2015;34(10):1305-9. doi:10.1016/j.healun.2015.04.004.
- Fang W, Luo R, Tang Y, et al. The Prognostic Factors of Alcoholic Cardiomyopathy: A single-center cohort study. Medicine (Baltimore). 2018;97(31):e11744. doi:10.1097/MD.000000000011744.
- Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2000;21:306-14. doi:10.1053/ euhi.1999.1761.
- Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. Am J Cardiol 2000:85:1114-8. doi:10.1016/S0002-9149(00)00706-2.
- Fernández Solà J. Reversibility of Alcohol Dilated Cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018;71(8):603-5. doi:10.1016/j.rec.2018.01.016.
- Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2015 Jan;3(1):78-86. doi:10.1016/j. jchf.2014.07.014.
- Amor-Salamanca A, Guzzo-Merello G, González-López E, et al. Prognostic Impact and Predictors of Ejection Fraction Recovery in Patients With Alcoholic Cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018;71(8):612-9. doi:10.1016/j.rec.2017.11.032.
- Zaridze D. Alcohol and health in Russia: good news at last. Lancet. 2017;390(10102):1616-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)32387-5.
- Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, et al. Alcoholic Cardiomyopathy: Translation Model. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;163:627-31. doi:10.1007/s10517-017-3865-0.
- Tu X, Wang C, Ru X, et al. Therapeutic effects of rapamycin on alcoholic cardiomyopathy. Exp Ther Med. 2017;14(4):2763-70. doi:10.3892/etm.2017.4901.

https://russjcardiol.elpub.ru doi:10.15829/1560-4071-2019-11-173-181 ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Кардиологический шоковый центр — следующая ступень в лечении кардиогенного шока

Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я.

Ключевой в достижении значимого снижения смертности пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) стала организация широкой сети специализированных ЧКВ-центров, оказывающих помощь пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) в режиме 24/7 в соответствии с четкими протоколами. Тем не менее, на сегодняшний день внутригоспитальная смертность пациентов с ИМ, осложненным кардиогенным шоком (КШ), остается крайне высокой и составляет в среднем 50%. Создание системы высокоспециализированных центров представляется наиболее перспективной возможностью улучшить прогноз пациентов с КШ. В статье рассматривается мировой научный и клинический опыт организации кардиологических шоковых центров, особенности их внутренней структуры, а также административно-логистические аспекты работы всей системы в целом.

Ключевые слова: кардиогенный шок, инфаркт миокарда, механическая поддержка кровообращения, кардиологический шоковый центр, Impella, ЭКМО.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Авторы выражают благодарность клиническим ординаторам отдела неотложной кардиологии ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России: Меркуловой И. А., Аветисяну Э. А.

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

Бойцов С.А. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., Главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Акчурин Р.С. — академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-

сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2105-8258, Певзнер Д. В.* — к.м.н., зав. блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Шахнович Р. М. — д.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, $\boxed{\text{Руда М.Я.}}$ — профессор, д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии с 1976 по 2018гг.

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

БИТ — блок интенсивной терапии, ВАБК — внутриаортальный баллонный контрпульсатор, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — кардиогенный шок, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ПМК — первичный медицинский контакт, РКИ — рандомизированное клиническое испытание, РСЦ — региональный сосудистый центр, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ШЦ — шоковый центр, ЭКМО — экстракорпоральный мембранный оксигенатор, DCSI — Detroit Cardiogenic Shock Initiative, NCDR — National Cardiovascular Data Registry, NCSI — National Cardiogenic Shock Initiative.

Рукопись получена 27.08.2019 Рецензия получена 06.09.2019 Принята к публикации 13.09.2019



Для цитирования: Бойцов С.А., Акчурин Р.С., Певзнер Д.В., Шахнович Р.М., <u>Руда М.Я.</u> Кардиологический шоковый центр — следующая ступень в лечении кардиогенного шока. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):173–181 ф:10.15829/1560-4071-2019-11-173-181

Cardiac shock care center — the next stage in the treatment of cardiogenic shock

Boytsov S. A., Akchurin R. S., Pevzner D. V., Shakhnovich R. M., Ruda M. Ya.

The key step in achieving a significant reduction in mortality in patients with myocardial infarction (MI) was the organization of a wide network of specialized PCI-centers that provide care for patients with acute coronary syndrome (ACS) on the 24/7 mode in accordance to clear protocols. However, currently inhospital mortality of MI patients, complicated by cardiogenic shock (CS), remains extremely high and averages 50 %. The formation of a system of highly specialized centers seems to be the most promising opportunity to improve the prognosis of patients with CS. The article discusses the world scientific and clinical experience in organizing cardiac shock care centers, the features of their internal structure, as well as the administrative and logistical aspects of entire system operation.

Key words: cardiogenic shock, myocardial infarction, mechanical circulatory support, cardiac shock care center. Impella. ECMO.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Acknowledgments. The authors are grateful to the residents of the emergency cardiology department of the National Medical Research Center of Cardiology: Merkulova I.A., Avetisyan E.A.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Akchurin R.S. ORCID: 0000-0002-2105-8258, Pevzner D.V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Shakhnovich R.M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Ruda M.Ya. no.

Received: 27.08.2019 Revision Received: 06.09.2019 Accepted: 13.09.2019

For citation: Boytsov S.A., Akchurin R.S., Pevzner D.V., Shakhnovich R.M., Ruda M.Ya. Cardiac shock care center — the next stage in the treatment of cardiogenic shock. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):173–181. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-11-173-181

За последние десятилетия в развитых странах был совершен прорыв в организации помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Благодаря широкому внедрению в практику чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) как "золотого стандарта" лечения острого коронарного синдрома (ОКС) смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в ведущих центрах сегодня не превышает 2-2,3% [1]. Однако ключевым в достижении такого результата стало не изобретение метода ЧКВ как такового, а организация системы с отлаженной логистикой, в которой широкая сеть специализированных ЧКВ-центров работает в соответствии с четкими протоколами в режиме 24/7.

Несмотря на это, смертность от кардиогенного шока (КШ), осложняющего течение ИМ, за последние десятилетия значимо не снизилась и составляет в среднем 50% [2-5]. В настоящий момент ведутся поиски новых методов, которые смогли бы повысить выживаемость пациентов с КШ.

Особое значение сегодня приобретают устройства для временной механической поддержки кровообращения (МПК). Разработка новых подходов к применению этих устройств, основанная на данных крупных регистров, позволяет повысить эффективность метода и усилить его позитивное влияние на прогноз. Однако достижение существенных результатов в снижении летальности от КШ возможно лишь посредством создания единой многоуровневой системы, объединяющей все прогрессивные подходы в рамках общей структуры здравоохранения.

Новый подход к лечению КШ

По данным американского регистра NCDR (National Cardiovascular Data Registry) соблюдение современных рекомендаций привело к тому, что в подавляющем большинстве случаев девайсы для МПК пациентам с КШ на фоне ИМ имплантируются после или во время первичной реваскуляризации [6]. Однако накопленный опыт показал, что ранняя (преимущественно до ЧКВ) МПК по влиянию на прогноз имеет преимущество перед "спасительной" стратегией, подразумевающей инициацию механической поддержки в случае развития рефрактерного КШ.

Таблица 1

Ключевые положения концепции Detroit Cardiogenic Shock Initiative по лечению пациентов с ИМ и КШ [7]

Время ПМК-МПК <90 мин

Инициация МПК до ЧКВ

Осуществление инвазивного мониторинга гемодинамики всем пациентам

Ранняя и максимальная деэскалация инотропной и вазопрессорной поддержки

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, ПМК — первичный медицинский контакт, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

В США в рамках Detroit Cardiogenic Shock Initiative (DCSI) [7] на основании анализа регистров Impella Quality и cVAD (catheter-based ventricular assist devices) [8-10] была разработана новая концепция, направленная на улучшение выживаемости пациентов с ИМ и КШ. В соответствии с этой концепцией, по аналогии с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и рекомендуемым временем "дверь-баллон" для осуществления первичного ЧКВ, время от момента первичного медицинского контакта (ПМК) до инициации МПК современными устройствами (время "дверь-поддержка") не должно превышать 90 мин, а имплантация устройства должна осуществляться до проведения ЧКВ. Также важны ранняя и максимальная деэскалация инотропной и вазопрессорной поддержки и осуществление инвазивного мониторинга гемодинамики всем пациентам на МПК (табл. 1) [7].

Вокруг этих базовых принципов специалистами Клиники Генри Форда в Детройте был разработан внутренний протокол ведения больных с КШ (рис. 1). Критерии включения и исключения пациентов в клинический алгоритм представлены в таблице 2.

Если пациент соответствует критериям включения, производится его транспортировка в рентгеноперационную, где перед проведением ЧКВ после быстрой первичной эхокардиографической оценки гемодинамики принимается решение и осуществляется инициация МПК устройством Impella® [7].

Следующим этапом после ЧКВ, в соответствии с протоколом, должна проводиться инвазивная оценка показателей центральной гемодинамики с целью принятия решения о снижении или повышении объема механической поддержки, а также о возможности её прекращения или о необходимости в дополнительном проведении правожелудочковой поддержки устройством Impella RP. Одновременная поддержка устройствами Impella для левого и правого желудочков получила название Bipella [7].

Данный протокол впервые был применен при организации пилотных специализированных центров на базе четырех клиник в городе Детройт. В соответствии с опубликованными результатами программы по состоянию на сентябрь 2018г, выживаемость на момент выписки 41 пациента с ИМ и КШ составила 76%, что значительно выше среднего общемирового показателя. При этом данные 2015-2016гг показывают, что в тех же центрах до внедрения протокола выживаемость таких пациентов к моменту отлучения от устройства составляла всего лишь 51%, снижаясь к моменту выписки до более низкой отметки [7].

Широкое внедрение данного протокола и реализация подобной концепции как части общей масштабной программы борьбы с высокой смертностью от КШ было возможно лишь посредством создания

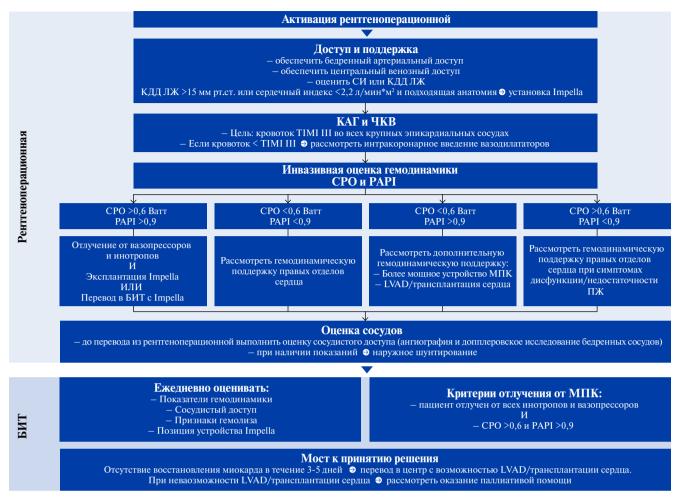


Рис. 1. Клинический алгоритм ведения больных с ОИМ и КШ. Detroit Cardiogenic Shock Initiative [7].

Сокращения: БИТ — блок интенсивной терапии, КАГ — коронаро-ангиография, КДД ЛЖ — конечно-диастолическое давление в левом желудочке, МПК — механическая поддержка кровообращения, ПЖ — правый желудочек, СИ — сердечный индекс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СРО — cardiac power output (Мощность сердечного выброса = (среднее артериальное давление х сердечный выброс)/451), РАРІ (Индекс пульсации легочной артерии — (систолическое давление легочной артерии)/давление в правом предсердии) — pulmonary artery pulsatility index, LVAD (Устройство для поддержки левого желудочка) — left ventricular assist device.

Таблица 2

Критерии включения и исключения пациентов в клинический алгоритм Detroit Cardiogenic Shock Initiative [7]

Сокращения: АД — артериальное давление, ВСК — восстановление спонтанного кровообращения, ВАБК — внутриаортальный баллонный контрпульсатор, ЛЖ — левый желудочек, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМпбST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 3

Критерии к кардиологическим блокам интенсивной терапии различных уровней согласно программному документу Европейского общества кардиологов (Acute Cardiovascular Care Association "Intensive Cardiovascular Care Units") [16]

	Базовый	Продвинутый	Экспертный		
Патологии сердечно- сосудистой системы для госпитализации — ОИМбпST низкого риска после ЧКВ — ОИМбпST 2 типа без осложнений — ОСН с отеком легких и высоким систолическим АД — острая АВ-блокада III степени — ФП или НЖТ, осложнившиеся СН — ТЭЛА промежуточно-низкого/низкого риска		 ишемические осложнения ЧКВ ОИМпST без или после неудачной реперфузии ОИМбпST высокого риска после ЧКВ ОИМбпST высокого риска после ЧКВ ОИМпST/ОИМбпST осложненный застойной СН (не шок) острый отек легких с низким АД ТЭЛА высокого/промежуточно-высокого риска неосложненное расслоение аорты типа В тампонада сердца 	 кардиогенный шок остановка кровообращения с комой желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков (электрический шторм) механические осложнения ОИМ расслоение аорты типа А любое состояние из продвинутого уровня без быстрого ответа на терапию, стабилизации или улучшения 		
Техническая оснащенность БИТ	 мониторинг всех неинвазивных клинических параметров эхокардиография 24/7 двухфазный дефибриллятор неинвазивная ИВЛ чрескожная временная ЭКС 	Базовый + — инвазивный мониторинг гемодинамики — трансвенозная временная ЭКС — ЧПЭхоКГ — катетеризация правых отделов сердца/легочной артерии — инвазивная вентиляция легких — механическая поддержка кровообращения (ВАБК) — прикроватная рентгенография — заместительная почечная терапия (желательно) — терапевтическая гипотермия (желательно)	Продвинутый + — механическая поддержка кровообращения современными устройствами — экстракорпоральная мембранная оксигенация — заместительная почечная терапия — терапевтическая гипотермия		
Техническая оснащенность учреждения	— КТ — ЧПЭхоКГ — рентгенография	Базовый + — рентгеноперационная 24/7 — установка постоянного электрокардиостимулятора (в т. ч. ресинхронизирующая терапия) — установка ИКД — проведение аблации при нарушениях ритма — МРТ	Продвинутый + — сердечно-сосудистая хирургия — чрескожные вмешательства при структурных заболеваниях сердца (TAVI, MitraClip TM , окклюдеры для закрытия дефектов перегородок) — эндомиокардиальная биопсия — трансплантация органов		
Число специализированного среднего мед. персонала по отношению к числу пациентов	1:4	1:2 или 1:3	1:2 или 1:1		

Сокращения: АД — артериальное давление, АВ-блокада — атрио-вентрикулярная блокада, ВАБК — внутриаортальный баллонный контрпульсатор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМпбST — острый инфаркт миокарда без подъемом сегмента ST, ОПН — острая почечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ТАVI — transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана).

единой многоуровневой системы. Сейчас такие системы активно разрабатываются и внедряются в практику здравоохранения западных стран, и их основой является создание специализированных кардиологических шоковых центров.

Кардиологический шоковый центр

Кардиологический шоковый центр (ШЦ) — это высокоспециализированное подразделение лечеб-

ного учреждения, целью которого является лечение больных с КШ, осложнившим течение ОКС.

Главный принцип функционирования кардиологических ШЦ основан на том, что сосредоточение пациентов с КШ в пределах одного специализированного лечебного учреждения обеспечивает более высокий уровень их выживаемости. В исследовании Shaefi S, et al. была показана значимая корреляция между количеством госпитализируемых в центр

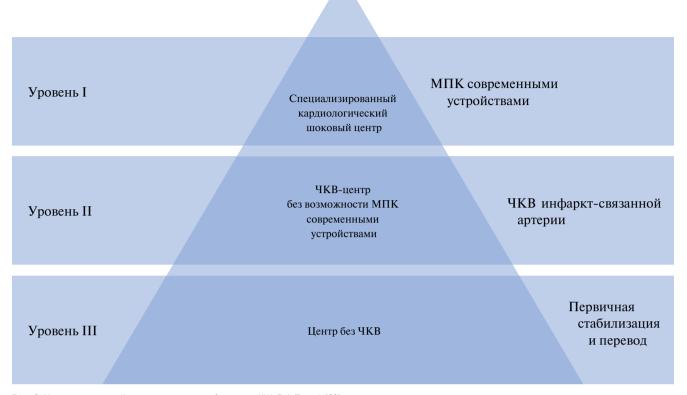


Рис. 2. Уровни учреждений в структуре помощи больным с КШ. Rab T, et al. [23].

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

пациентов с ОИМ, осложнившимся КШ, и уровнем их смертности (45,3% при госпитализации <27 пациентов в год и 34,4% при >107 в год) [11].

Шоковый центр является усовершенствованной версией сосудистого центра, обладающей рядом отличий:

1. Наличие в составе отдела рентгенхирургических методов диагностики и лечения не одной, а нескольких рентгеноперационных, работающих в режиме 24/7, что позволяет минимизировать задержку в осуществлении экстренной реваскуляризации. В исследовании FITT-STEMI (Feedback Intervention and Treatment Times in ST-Elevation Myocardial Infarction) было показано, что каждые дополнительные 10 мин задержки до проведения ЧКВ при КШ приводят к приросту смертности на 3,3% [12].

Кроме того, необходимо обеспечить больший годовой объем выполняемых в центре ЧКВ у больных с ИМ, в том числе, осложнившимся КШ. В исследовании Kontos МС, et al. наблюдалась тенденция к снижению смертности среди пациентов с КШ в центрах с большим объемом выполняемых экстренных ЧКВ [13].

2. Возможность проведения экстренных кардиохирургических вмешательств для оказания помощи больным, которым показана экстренная реваскуляризация методом коронарного шунтирования или требуется неотложная хирургическая коррекция механических осложнений ИМ.

Механические осложнения при ИМ возникают приблизительно в 1% случаев [14]. Однако среди пациентов с КШ встречаемость механических осложнений значительно выше и составляет 12% [2]. У подавляющего большинства пациентов с разрывами миокарда или острой митральной регургитацией методом выбора является проведение открытой операции. В зависимости от исходной тяжести состояния пациента происходит выбор между экстренным и отсроченным вмешательством. При этом выполнение отсроченного оперативного вмешательства сопряжено с более благоприятным прогнозом [15]. Именно поэтому важным аспектом является тесная кооперация блока интенсивной терапии с отделом сердечно-сосудистой хирургии для обеспечения стабилизации состояния пациента в ожидании операции.

По данным регистра NCDR у 235,5 тыс. пациентов с КШ реваскуляризация методом коронарного шунтирования проводилась в 11,6% случаев при ОИМпST и в 21,2% — при ОИМбпST [6]. Однако есть основания полагать, что реальная необходимость в проведении этого вмешательства выше.

3. Наличие кардиологического блока интенсивной терапии (БИТ) экспертного уровня, соответствующего требованиям материально-технической и кад-

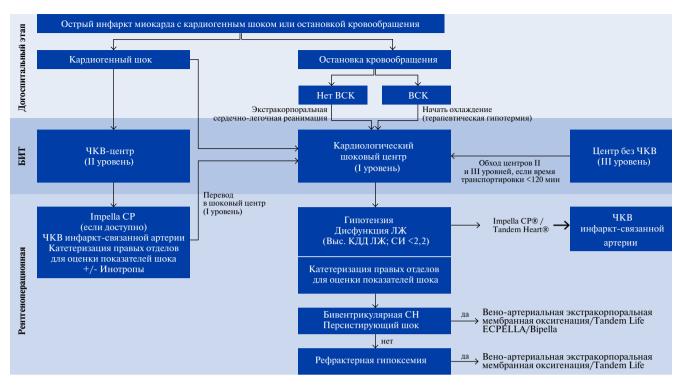


Рис. 3. Алгоритм помощи и логистика в рамках трёхуровневой системы организации помощи больным с КШ. Rab T, et al. [23]. Сокращения: Bipella — бивентрикулярная МПК устройствами Impella, ECPELLA — одновременная поддержка устройствами Impella и ЭКМО, ВСК — восстановление спонтанного кровообращения, КДД ЛЖ — конечно-диастолическое давление в левом желудочке, МПК — механическая поддержка кровообращения, СИ — сердечный индекс, СН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ровой оснащенности, установленным программным документом Европейского общества кардиологов (Acute Cardiovascular Care Association "Intensive Cardiovascular Care Units") (табл. 3) [16].

В ряде крупных исследований приводятся данные по частоте применения того или иного медицинского вмешательства у пациентов с КШ. Так, инвазивная вентиляция легких в среднем проводится в 50-60% случаев КШ [10, 17], острое почечное повреждение, требующее заместительной почечной терапии (ЗПТ), регистрировалось в 13% случаев в Датском когортном исследовании, включившем >5 тыс. пациентов [18]. В исследовании CULPRIT SHOCK ЗПТ проводилась у 11,6% пациентов со стентированием только инфаркт-связанной артерии и у 16,4% при полной реваскуляризации [19]. В исследовании NCSI 171 пациенту с ОИМ и КШ в среднем имплантировалось $1,7\pm1,2$ стентов [20]. Эти и другие статистические данные могут быть основанием для предварительного административного планирования работы ШЦ.

4. Наличие мультидисциплинарной шоковой команды ("shock-team"), работающей в круглосуточном режиме и принимающей решения по тактике ведения пациента с КШ. В состав этой команды должны входить интервенционный хирург, сердечнососудистый хирург, врач анестезиолог-реаниматолог, врач кардиолог и специализированный средний медицинский персонал [21, 22].

Таблица 4 Классические критерии кардиогенного шока из исследования SHOCK (1999) [2]

Систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст. >30 мин
"(или необходимость в применении инотропов для поддержания
САД >90 мм рт.ст.)
Частота сердечных сокращений (ЧСС) <60 или >90 уд./мин
Признаки периферической гипоперфузии: холодные конечности,
холодный липкий пот
Признаки гипоперфузии органов: олигоанурия (диурез <30 мл/ч,
нарушение сознания)

Таким образом, кардиологический шоковый центр, обладая преимуществами перед региональным сосудистым центром (РСЦ), позволяет оказывать помощь пациентам с КШ на качественно новом уровне, необходимом для эффективного снижения летальности.

Кардиологический шоковый центр в рамках единой истемы

Учитывая сложности в организации центров подобного уровня, становится очевидным, что реализация концепции ШЦ на базе всех РСЦ невозможна. Поэтому была разработана многоуровневая система помощи больным с КШ, в которой ограниченное количество ШЦ за счет взаимодействия с РСЦ позво-

Таблица 5 Сравнение характеристик выборок пациентов и исходов в National Cardiogenic Shock Initiative и основных РКИ [20]

	Количество пациентов	Возраст	Инотропы	Остановка кровообращения	ЧСС	АД	Лактат	Лактат ≽2 ммоль/л	Выживаемость
SHOCK (1999)	302	66	99	28	102	89/54	нет данных	нет данных	53%
IABP SHOCK II (2012)	600	70	90	45	92	90/55	4,1	74%	60%
Culprit SHOCK (2018)	686	70	90	54	91	100/60	5,1	66%	49%
NCSI (2019)	171	63	82	42	89	79/51	5,3	77%	72%

ляет осуществлять медицинскую помощь пациентам на большей территории. В соответствии с этой системой лечебные учреждения подразделяются на 3 уровня (рис. 2) [23].

Для оптимизации взаимодействия центров нового поколения с имеющимися сосудистыми центрами, неспециализированными клиниками и догоспитальным звеном с целью оказания максимально эффективной помощи больным с КШ Rab T, et al. был разработан специальный алгоритм, основой которому послужил разработанный DCSI внутренний протокол ведения больных с КШ (рис. 3) [7, 23].

В соответствии с этим алгоритмом диагностика КШ при первичном медицинском контакте проводится на основании критериев, предложенных в исследовании SHOCK (табл. 4) [2].

После постановки диагноза КШ бригада скорой медицинской помощи информирует ближайший ШЦ, где происходит активация мультидисциплинарной шоковой команды. Целевым следует считать время от ПМК до инициации МПК не более 90 мин. При этом следует избегать госпитализации пациентов с КШ в центры II и III уровней за исключением случаев, когда время транспортировки в ближайший ШЦ превышает 120 мин [24]. После госпитализации пациента в ШЦ помощь ему должна оказываться в соответствии с алгоритмом DCSI. Перевод пациента на ЭКМО осуществляется при персистирующем КШ, тяжелой бивентрикулярной недостаточности и рефрактерной гипоксемии. В ряде случаев рассматривается одновременное осуществление экстракорпоральной мембранной оксигенации и объемной разгрузки левого желудочка устройством Impella® (ECPELLA) [23].

Однако следует понимать, что не всегда возможна прямая госпитализация пациента с КШ в центр экспертного уровня. Пациентам с ИМ, первично госпитализированным в обычный сосудистый центр, у которых КШ не разрешился после проведения реваскуляризации или развился после ЧКВ, показан экстренный перевод в ШЦ. Пациентам, госпитализированным в клинику без возможности проведения

ЧКВ или находящимся в подобном стационаре к моменту развития КШ, также показан перевод в ШЦ после первичной стабилизации доступными методами [23].

После публикации первых результатов DCSI в 2017г все больше центров в США стали присоединяться к программе и внедрять в практику новый протокол. Инициатива приняла характер национальной программы и была переименована в National Cardiogenic Shock Initiative (NCSI). В апреле 2019г были опубликованы данные по 171 пациенту с ОИМ и КШ из 35 центров, которым проводилось лечение в соответствии с новым протоколом. 74% пациентам МПК инициировалась до ЧКВ, 92% пациентам проводился инвазивный мониторинг гемодинамики, среднее время "дверь-поддержка" составило 85±63 мин, а время "дверь-баллон" 87±58 мин. Выживаемость на момент выписки составила 72%, что значительно выше средних мировых показателей, а также показателей выживаемости в таких исследованиях. как SHOCK, IABP SHOCK II, Culprit SHOCK (табл. 5). Стоит также отметить, что тяжесть пациентов в NCSI была значительно выше, чем в упомянутых исследованиях, о чем свидетельствуют медиана артериального давления, уровень лактата и некоторые другие показатели [20]. На сегодняшний день 68 клиник входят в состав национальной шоковой инициативы в США и успешно интегрированы в общую структуру здравоохранения.

В США в клинике INOVA Fairfax Hospital в середине 2016г в рамках собственной шоковой инициативы (INOVA Cardiogenic Shock Initiative) также был разработан алгоритм ведения пациентов с КШ. Данный алгоритм практически полностью повторяет подход NCSI, основываясь на принципах ранней МПК, максимальной деэскалации лекарственной инотропной поддержки, активного применения инвазивного мониторинга гемодинамики и работы мультидисциплинарной шоковой команды [22]. Внедрение в 2017г у данного подхода в работу клиники позволило создать на его базе кардиологический шоковый центр нового образца. Обобщенные дан-

ные по исходам 82 пациентов с ОИМ и КШ, прошедших лечение в соответствии с новым протоколом, оказались впечатляющими. К июню 2018г выживаемость этих пациентов достигла уровня 82%, в то время как в 2017г в той же клинике этот показатель составлял 44% [25].

Подобная сложная многоуровневая и в то же время единая система в зарубежной практике демонстрирует высокую эффективность в повышении выживаемости больных с ИМ и КШ. Однако следует понимать, что данный подход не является универсальным и требуется его адаптация с учетом особенностей действующей системы здравоохранения.

Заключение

Сегодня для снижения крайне высокой смертности от КШ необходимо предпринять ряд решительных глобальных мер. Наиболее перспективной из них представляется создание высокоспециализированных кардиологических шоковых центров. В основе организации таких учреждений должны лежать наиболее прогрессивные достижения терапии КШ, применяемые в рамках современных протоколов, в сочетании с отлаженной логистикой госпитализации и транспортировки пациентов между стационарами, оказывающими помощь на различных уровнях. При этом важнейшие составляющие ШЦ — это БИТ экспертного уровня с возможностью проведения МПК современными устройствами, в том числе ЭКМО, а также важно наличие аппаратов ЗПТ и ТГ. В составе ШЦ, кроме того, рекомендовано наличие отделов рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии с большим опытом оперативных вмешательств, в том числе у пациентов с КШ.

Создание центра такого уровня не имеет смысла в отрыве от общей системы на уровне регионального здравоохранения. Улучшение прогноза пациентов с КШ не может быть достигнуто без организации сети, в которой шоковые центры находятся в тесной кооперации с другими стационарами и догоспитальным звеном. Создание пилотных ШЦ и последующее

объединение клиник разного уровня в централизованную систему с распределением зон территориальной ответственности позволит поднять качество помощи пациентам с КШ на новый уровень и совершить долгожданный прорыв в лечении данного осложнения ИМ.

В России наиболее целесообразным представляется организация ШЦ на базе уже имеющейся обширной сети сосудистых центров, показавшей свою эффективность в лечении больных с ОКС. Опыт National Cardiogenic Shock Initiative и INOVA Cardiogenic Shock Initiative показал, что создание на начальных этапах пилотных центров с внедрением новых протоколов с дальнейшим расширением сети является наиболее разумной тактикой развития. Учитывая, что не у всех РСЦ одинаковый уровень материально-технической и кадровой оснащенности, а также клинического опыта, первые ШЦ должны быть организованы на базе самых передовых учреждений. При этом, в каждом из них необходимо выделить несколько коек БИТ для приема больных с КШ. Кроме того, с внедрением новых протоколов и методик может потребоваться дополнительное обучение имеющихся специалистов. Из-за увеличения объема оказываемой помощи возможно потребуется некоторое увеличение штата (эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, неврологи, оториноларингологи, специалисты по функциональной диагностике (ультразвуковые и лучевые методы), специалисты по лабораторной диагностике). Такая модернизация, не нарушая общей структуры работы сосудистых центров, позволит оказывать помощь пациентам с КШ на качественно новом уровне.

Благодарности. Авторы выражают благодарность клиническим ординаторам отдела неотложной кардиологии ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России: Меркуловой И.А., Аветисяну Э.А.

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

Литература/References

- Anderson ML, Peterson ED, Peng SA, et al. Differences in the Profile, Treatment, and Prognosis of Patients With Cardiogenic Shock by Myocardial Infarction Classification. A Report From NCDR. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2013;6:708-15. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000262.
- Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. SHould We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock: An international randomized trial of emergency PTCA/ CABG-trial design. American Heart Journal. 1999;137(2):313-21. doi:10.1053/hj.1999. v137.95352.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012;367:1287-96. doi:10.1056/ NEJMoa1208410.
- Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):278-87. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.022.
- Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device Versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial Infarction.

- Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(19):1584-8. doi:10.1016/j. jacc.2008.05.065.
- Masoudi FA, Ponirakis A, de Lemos JA, et al. Trends in U.S. cardiovascular care. 2016 report from 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. Journal of American College of Cardiology. 2017;69:1427-50. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.005.
- Basir MB, Schreiber T, Dixon S, et al. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The Detroit cardiogenic shock initiative. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2017;91(3):454-61. doi:10.1002/ccd.27427.
- O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, et al. Analysis of outcomes for 15,259 US
 patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported
 with the Impella® device. American Heart Journal. 2018;202:33-8. doi:10.1016/j.
 ahj.2018.03.024.
- O'Neil WW, Schreiber T, Wohns DHW, et al. The Current Use of Impella® 2.5 in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the USpella Registry. Journal of Interventional Cardiology. 2013;27(1):1-11. doi:10.1111/joic.12080.

- Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, et al. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. The American Journal of Cardiology. 2017;119(6):845-51. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.037.
- Shaefi S, O'Gara B, Kociol RD, et al. Effect of Cardiogenic Shock Hospital Volume on Mortality in Patients With Cardiogenic Shock. Journal of the American Heart Association. 2015;4(1):1462-2. doi:10.1161/jaha.114.001462.
- Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. European Heart Journal. 2018;39(13):1065-74. doi:10.1093/eurheartj/ehy004.
- Kontos MC, Wang Y, Chaudhry SI, et al. Lower Hospital Volume Is Associated With Higher In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Report From the NCDR. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2013;6(6):659-67. doi:10.1161/ circoutcomes.113.000233.
- Kutty RS, Jones N, Moorjani N. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction. Cardiology Clinics. 2013;31(4);519-31. doi:10.1016/j.ccl.2013.07.004.
- Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review. European Heart Journal. 2014;Aug 14;35(31):2060-8. doi:10.1093/eurhearti/ehu248.
- Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, et al. Editor's Choice Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2018;7(1):80-95. doi:10.1177/2048872617724269.
- Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. 2018;44(6):760-73. doi:10.1007/s00134-018-5214-9.

- Lauridsen MD, Gammelager H, Schmidt M, et al. Acute kidney injury treated with renal replacement therapy and 5-year mortality after myocardial infarction-related cardiogenic shock: a nationwide population-based cohort study. 2015;19:452. doi:10.1186/s13054-015-1170-8
- Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. 2017;377(25):2419-32. doi:10.1056/NEJMoa1710261.
- Basir MB, Kapur NK, Patel K, et al. Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2019;93(7):1173-83. doi:10.1002/ccd.28307.
- Tehrani B, Truesdell A, Singh R, et al. Implementation of a Cardiogenic Shock Team and Clinical Outcomes (INOVA-SHOCK Registry): Observational and Retrospective Study. JMIR Res Protoc. 2018;7(6):e160. doi:10.2196/resprot.9761.
- Truesdell AG, Tehrani B, Singh R, et al. 'Combat' Approach to Cardiogenic Shock. Interv Cardiol. 2018;13(2):81-6. doi:10.15420/icr.2017:35:3.
- Rab T, Ratanapo S, Kern KB, et al. Cardiac Shock Care Centers. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(16):1972-80. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.074.
- 24. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Tehrani B, Truesdell AG, Sherwood MW, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. Journal of the American College of Cardiology. 2019;72(13):1659-69. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.084.

К юбилею Академика РАН Соколова Евгения Ивановича (21.11.1929г — 90-летие)

Евгений Иванович Соколов — выдающийся ученый с мировым именем, грамотный организатор научно-исследовательской работы и лечебного процесса в области терапии и кардиологии, блестящий клиницист с энциклопедическими знаниями, вдумчивый и ответственный руководитель, талантливый и заботливый педагог.

Вот уже много лет вся научная и практическая деятельность Евгения Ивановича неизменно ассоциирована с наиболее актуальными и "злободневными" вопросами медицинской науки и практики.

Многогранная сфера научных интересов Е.И. Соколова в разные годы включала наиболее сложные проблемы кардиологии, диабетологии, пульмонологии. Евгений Иванович одним из первых исследователей начал и успешно продолжает разработку концепции взаимной связи нервной, эндокринной и иммунной систем, свидетельством чего являются осуществленные под его руководством исследования постстрессовых состояний, сахарного диабета, особенностей патологии в период постменопаузы, работы по коррекции иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких, бронхиальной астме, бронхитах, пневмонии.

Работы Е. И. Соколова значительно расширили современные представления о роли гормонов в патогенезе одного из наиболее грозных заболеваний — системного атеросклероза, что нашло отражение в монографии "Сахарный диабет и атеросклероз", изданной в 1996г и переведенной на английский, немецкий, французский и испанский языки. Ранее подобные работы в России не издавались. В 2003г опубликована монография "Диабетическое сердце", переведенная также на английский и немецкий языки. Результаты научной работы Е. И. Соколова отражены в 8 монографиях, а также в 280 научных статьях, авторских свидетельствах и патентах на изобретения.

Прогрессивные взгляды Евгения Ивановича на многие годы вперед предопределили внедрение новых перспективных технологий в медицину, а научные разработки и методические рекомендации, созданные под его руководством, нашли широкое применение в практической деятельности врачей различных терапевтических специальностей.

Под руководством Евгения Ивановича, занимавшего должность ректора Московского государственного медико-стоматологического института в течение 20 лет, ВУЗ стал одной из ведущих организаций в сфере высшего медицинского образования в области стоматологии, собрав целую плеяду ученых с мировым именем, среди которых немало действительных членов Российской академии наук. Прогрессивный стиль руководства Е. И. Соколова, способ-



ствовал открытию новых кафедр и факультетов и получению ВУЗом статуса университета в 2001г.

В настоящее время МГМСУ, являясь одним из ведущих ВУЗов России, успешно реализует потенциал, заложенный Е.И. Соколовым, продолжая развиваться в области стоматологии и медицины, создавая новые научно-практические центры, решая задачи, направленные на совершенствование учебного процесса и развитие здравоохранения в целом.

Многие годы возглавляя кафедру внутренних болезней, а затем факультетской терапии МГМСУ, Евгений Иванович занимался вопросами организации подготовки и воспитания нового поколения врачей и педагогов, выпустив в "научную и практическую жизнь" многочисленных учеников. Под его руководством защищено 11 докторских и более 49 кандидатских диссертаций. Многие его ученики получили известность не только в России, но и за рубежом.

Избранный в 1995г академиком РАМН, Евгений Иванович ведёт большую общественную работу, являясь членом многих научных обществ, в том числе Американской диабетической ассоциации, а также одним из самых активных членов редакционных коллегий ведущих отечественных журналов терапевтического и кардиологического направлений.

Заслуги Е. И. Соколова перед отечественной наукой и здравоохранением были неоднократно отмечены правительственными наградами, в том числе — орденом "Дружба народов", орденом "За заслуги перед Отечеством" ІІІ степени, орденом "Знак почета". Публикации об академике Соколове Е. И. помещены в сборнике "International who's WHO of intellectuals" в 1997, 1999, 2003, 2007, 2014, 2017гг.

Глубокоуважаемый Евгений Иванович! Друзья, коллеги и редколлегия Российского кардиологического журнала сердечно поздравляют Вас с юбилеем, желаем крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов на благо здоровья настоящих и будущих поколений России.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИЙ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ





Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффиент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску "больших" по классификации ТІМІ, не связанных с АКШ кровотечений²

прасугрел с грудным молоком. В первод грудного вскармивания? Неизвестно, выделя потонциальная польза двы волеро прорадьеми столичения перводат в рекомендеами. Паругрел могет кармильно в возремя беременность туров, потонциальная польза двы волеро прорадьеми столичения потонциальная россий потонциальная польза двы волеро прорадьеми столичения и подат под ингибиторы протонной помпы и блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов. **Беременность* и период грудного вскармливания*** прасугреп с грудным молоком. В период грудного вскармливание применение препарата не рекомендовано. Прасугреп может назначаться во

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. ◆*Мсспедование [риток-Тими 38.



1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113-163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033 / Антман Е. и соавт., Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-ТИМИ 38, журнал Американского колледжа кардиологов, 2008; 51(21): 2028—2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффиент® ЛП-000675 от 05.07.17.



амлодипин + олмесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:



Эффективное снижение АД1,2



Кардио- и ангиопротективный эффект³





10мг + 40мг

Адрес компании: 000 «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru

- 1. Redon J., Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56. 2. Chrysant SG et al. Clin Ther.2008 Apr;30 (4):587-604 3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:513-7





