



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Риск венозных тромбоэмболических
Осложнений у пациентов с ХСН

Оценка риска отдаленного летального
исхода у госпитализированных пациентов
с постинфарктной ХСН

Бета-адренореактивность эритроцитов
и прогрессирование ХСН у пациентов,
перенесших инфаркт миокарда

Особенности формирования ХСН
у больных, инфицированных вирусом
иммунодефицита человека

Сравнительный фармакоэкономический
анализ лекарственной терапии больных
с ХСН после декомпенсации

Статус и перспективы использования
ультразвукового исследования легких
в оптимизации ведения пациентов с ХСН

В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая сердечная недостаточность

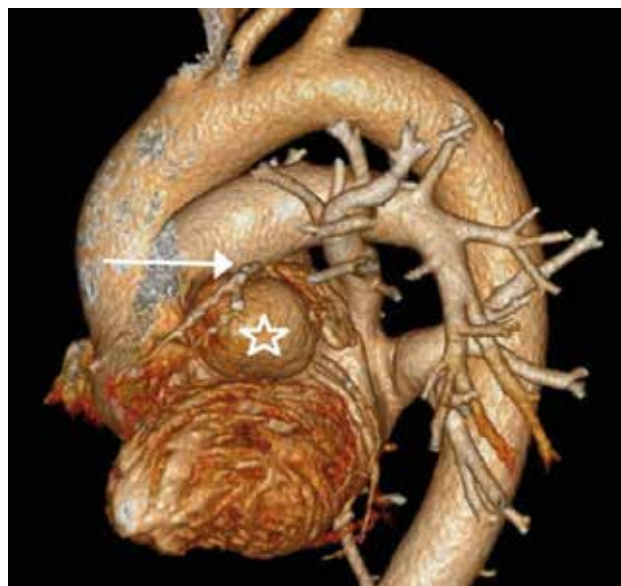


Рис. 3. МСКТ, 3D-реконструкция сердца и магистральных артерий.

Примечание: аневризма левого синуса Вальсальвы обозначена звёздочкой, передняя межжелудочковая ветвь обозначена стрелкой. См. на стр. 95.

16-17 МАЯ 2020
САМАРА

ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

ОТ ПРОТИВОРЕЧИЙ К ИННОВАЦИЯМ
В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

WWW.SCARDIO.RU



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2017) 3,152
импакт-фактор (2017) 0,690

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](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

№ 25 (1) 2020

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова 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

Козилова Н. А. (Пермь)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиacea-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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)

Дупляков Д. В. (Самара)

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO,
DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2017) 3,152
Impact-factor (2017) 0,690

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](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, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 25 (1) 2020

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. Kashtalov (Kemerovo) MScD

Natalya A. Kozioleva (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

Natalya A. Kozioleva (Perm)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panos Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

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

Обращение к читателям

7 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Вереина Н. К., Агасян Д. Г., Чулков В. С.
Риск венозных тромбоэмболических осложнений
у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

9 Vereina N. K., Agasyan D. G., Chulkov V. S.
The risk of venous thromboembolism in patients with heart failure

Галевич А. С., Мингалимова И. М., Галеева З. М., Балеева Л. В.
Оценка риска отдаленного летального исхода
у госпитализированных пациентов с постинфарктной
хронической сердечной недостаточностью

14 Galyavich A. S., Mingalimova I. M., Galeeva Z. M., Baleeva L. V.
Long-term mortality risk in hospitalized patients with heart failure after myocardial infarction

Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кужелева Е. А.,
Реброва Т. Ю.

20 Garganeeva A. A., Aleksandrenko V. A., Kuzheleva E. A.,
Rebrova T. Yu.
Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression
of heart failure in patients after myocardial infarction

Бета-адренореактивность эритроцитов
и прогрессирование хронической сердечной
недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт
миокарда

Горячева О. Г., Козиолова Н. А.
Особенности формирования хронической сердечной
недостаточности у больных, инфицированных вирусом
иммунодефицита человека

26 Goryacheva O. G., Kozioleva N. A.
Heart failure in human immunodeficiency virus-infected
patients

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Гизатулина Т. П.,
Малишевский Л. М., Дьячков С. М.
Взаимосвязь удлинённого интервала PR
электрокардиограммы с отдаленной выживаемостью
пациентов с хронической сердечной недостаточностью
на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии

33 Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gizatulina T. P.,
Malishevsky L. M., Dyachkov S. M.
The relationship of the prolonged PR interval with
the long-term survival in patients with heart failure undergoing
cardiac resynchronization therapy

Кобалава Ж. Д., Лукина О. И., Мерай И., Виллевалде С. В.
Параметры левожелудочково-артериального сопряжения
и их влияние на прогноз у пациентов с декомпенсацией
сердечной недостаточности

39 Kobalava Zh. D., Lukina O. I., Meray I., Villevalde S. V.
Ventricular-arterial coupling parameters and its prognostic
value in patients with decompensated heart failure

Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П.
Диагностическое значение N-терминального фрагмента
прогормона мозгового натрийуретического пептида
у пациентов на программном гемодиализе

46 Sedov D. S., Fedotov E. A., Rebrov A. P.
Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
in hemodialysis patients

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Абдуллаев А. А., Маммаев С. Н., Анатова А. А.,
Исламова У. А., Махачева А. М.
Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии
на функцию эндотелия сосудов и электрическую
нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным
кардиосклерозом и хронической сердечной
недостаточностью

52 Abdullaev A. A., Mammaev S. N., Anatova A. A., Islamova U. A.,
Makhacheva A. M.
The effect of ivabradine as part of standard therapy
on vascular endothelial function and cardiac electrical
instability in patients with post-infarction atherosclerosis and
heart failure

Тарловская Е. И., Михайлова Ю. В.
Хроническая сердечная недостаточность и частота
приема нестероидных противовоспалительных средств:
возможные риски по данным локального регистра

59 Tarlovskaya E. I., Mikhailova Yu. V.
Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal
anti-inflammatory drugs: a register-based study on the
possible risks

Зырянов С. К., Ушкалова Е. А.
Сравнительный фармакоэкономический анализ
лекарственной терапии больных с хронической сердечной
недостаточностью после декомпенсации

65 Zyryanov S. K., Ushkalova E. A.
Comparative pharmacoeconomic analysis of medication
for patients after acute decompensated heart failure

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

GENETICS IN CARDIOLOGY

Полянская Е. А., Козиолова Н. А., Миронова С. В.
Оценка стимулирующего фактора роста,
экспрессируемого геном 2, как раннего маркера
хронической сердечной недостаточности с сохраненной
фракцией выброса левого желудочка у больных
персистирующей формой фибрилляции предсердий

72 Polyanskaya E. A., Koziolova N. A., Mironova S. V.
Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure
with a preserved left ventricular ejection fraction in patients
with persistent atrial fibrillation

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL AND RESEARCH MEDICINE

Шляхто Е. В., Виллеальде С. В., Соловьева А. Е.,
Звартау Н. Э., Ситникова М. Ю., Федорова Д. Н.,
Виноградова Н. Г., Фомин И. В.
Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного
наблюдательного исследования вариантов,
вариабельности, ассоциаций, прогностического значения
ортостатических реакций при сердечной недостаточности
(GRAVITY-HF)

78 Shlyakhto E. V., Villevalde S. V., Soloveva A. E., Zvartau N. E.,
Sitnikova M. Yu., Fedorova D. N., Vinogradova N. G.,
Fomin I. V.
Rationale and design of multicenter prospective observational
study of types, GRAde, Variability, associations and prognosis
of orthostatic responses in Heart Failure (GRAVITY-HF)

Картамышева Е. Д., Лопатин Ю. М.
Валидность и надежность русскоязычной версии
шкалы The Self-Care of Heart Failure Index у больных
с хронической сердечной недостаточностью

83 Kartamysheva E. D., Lopatin Yu. M.
Validity and reliability of the Russian-language version
of the Self-Care of Heart Failure Index in patients with heart
failure

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Сыромятникова Л. И., Алиева Э. Х., Лапин О. М.,
Мехряков С. А.
Клинический пример осложненного течения тромбоза
глубоких вен верхних конечностей (синдром Педжета-
Шреттера)

89 Syromyatnikova L. I., Aliev E. Kh., Lapin O. M.,
Mekhryakov S. A.
Complicated upper extremity deep vein thrombosis
(Paget-Schroetter disease): a case report

Садькова Г. К., Иванов Д. О., Лепёхина А. С., Рязанов В. В.
Клинический случай выявления бессимптомной
неразорвавшейся аневризмы левого синуса Вальсальвы

93 Sadykova G. K., Ivanov D. O., Lepekhina A. S., Ryazanov V. V.
Asymptomatic unruptured aneurysm of the left sinus
of Valsalva: a case history report

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Кохан Е. В.,
Исламова М. Р.
Статус и перспективы использования ультразвукового
исследования легких в оптимизации ведения пациентов
с хронической сердечной недостаточностью

97 Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Kokhan E. V.,
Islamova M. R.
Lung ultrasound in optimizing management of patients
with heart failure: current status and future prospects

Трисветова Е. Л., Юдина О. А.
Клинические и морфологические признаки аномалий
митрального комплекса

105 Trisvetova E. L., Yudina O. A.
Clinical and morphological features of malformations
of the mitral valve complex



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Дорогие читатели!

Перед Вами первый номер Российского кардиологического журнала за 2020 год, который посвящен проблемам хронической сердечной недостаточности. Высокая распространенность заболевания, приобретающая характер неинфекционной эпидемии, трудности диагностики и выбора терапии, неблагоприятный прогноз определяют актуальность темы номера.

Особенностью течения хронической сердечной недостаточности на современном этапе является сопровождение ее множественной коморбидной патологией. В номере рассматриваются вопросы риска развития и формирования недостаточности кровообращения у лиц, находящихся на программном диализе, у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В ряде работ представляются новые факторы риска неблагоприятного прогноза как у больных стабильной хронической сердечной недостаточностью, так и у пациентов с декомпенсацией. Так у госпитализированных больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью выделен ряд предикторов отдаленного летального исхода. Показано, что бета-адренореактивность эритроцитов связана с прогрессированием хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Наличие удлиненного интервала PR на электрокардиограмме ассоциировано с отдаленной выживаемостью больных на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. Параметры левожелудочково-артериального сопряжения рассматриваются как детерминанты прогноза при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. В одном из исследований продемонстрирована возможность расчета риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с недостаточностью кровообращения.

В двух работах предложены новые диагностические подходы, которые касаются как верификации хронической сердечной недостаточности у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне персистирующей формы фибрилляции с помощью определения в крови стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, так создания валидного и надежного универсального инструмента — русскоязычной версии шкалы The Self-Care of Heart Failure Index, с помощью которой оценивается способность к самоконтролю, самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также определяется какой аспект нарушен и требует коррекции.



В разделе журнала “Клиника и фармакотерапия” представлена информация не только о влиянии ивабрадина на некоторые патогенетические механизмы формирования хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, о частоте использования нестероидных противовоспалительных препаратов и осложнениях при их приеме у больных с недостаточностью кровообращения, но и большой сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации.

Читателям в рамках номера журнала будут доступны для изучения два обзора литературы, которые посвящены возможностям использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и определению клинических и морфологических признаков аномалий митрального комплекса.

Авторы наблюдательного многоцентрового исследования GRAVITY-HF представляют обоснование и дизайн исследования, целью которого является определение клинической и прогностической значимости ортостатических реакций у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в стационаре и на амбулаторном этапе.

Традиционно в номер включено описание клинических случаев, которые посвящены осложненному течению тромбоза глубоких вен верхних конечностей (синдром Педжета-Шреттера) и выявления бессимптомной неразорвавшейся аневризмы левого синуса Вальсальвы.

В заключении, хотелось бы выразить слова благодарности всем авторам, которые прислали свои работы в номер, и пожелать им дальнейших творческих успехов.

А читателям Российского кардиологического журнала желаю приятного чтения.

Козиолова Наталья Андреевна
д.м.н., профессор

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Случаи и исходы инфаркта миокарда (ИМ) 2 типа исследовались в проспективном когортном исследовании в штате Миннесота. С 2003-2012 гг отбирались пациенты с уровнем сердечного тропонина Т выше 99-го перцентиля, сердечные события ретроспективно классифицировались как ИМ 1 типа, ИМ 2 типа и не-коронарное миокардиальное повреждение. Из 5640 пациентов диагноз ИМ 1 типа был установлен 1365, ИМ 2 типа — 1054 пациентам. За время исследования заболеваемость ИМ 1 типа снизилась с 202 до 84 просантимилле, ИМ 2 типа — упала со 130 до 78 просантимилле. Пациенты с ИМ 2 типа имели повышенную смертность от всех причин, в основном за счёт внекардиальных причин. Кардиоваскулярная смертность в обеих группах оказалась примерно одинаковой. Классификация ИМ 2 типа по этиологии показала, что лучшие исходы наблюдаются при инфарктах, связанных с аритмией, чем при послеоперационных, связанных с гипотензией, анемией или гипоксией.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Изучалась точность электрокардиограммы (ЭКГ) в одном отведении, снятой с помощью мини-электрокардиографа на электронных часах (smartwatch), в качестве средства диагностики фибрилляции предсердий (ФП). В проспективном мультицентровом исследовании участвовали 200 пациентов. Они носили одобренное устройство iECG, которое устанавливало наличие синусового ритма или ФП. Данные сразу сравнивались с данными 12-канального электрокардиографа. Всего было снято 439 кардиограмм у 200 пациентов (38 — с ФП, 162 — с синусовым ритмом). Чувствительность и специфичность составила 94,4% и 81,9%, соответственно, положительная предсказательная ценность составила 54,8%, отрицательная — 98,4%. При включении записей ЭКГ, на которых не был однозначно установлен ритм, уровень совпадения результатов с 12-канальным ЭКГ был умеренным ($\kappa=0,60$).

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Было проведено исследование на основе регистра ORBIT AF, посвященное вопросу влияния снижения дозы оральных антикоагулянтов (НОАК) при нарушении функции почек у пациентов с ФП. Ухудшением функции считалось снижение клиренса креатинина более чем на 20% в течение двух лет. Среди 6682 пациентов с ФП у 1543 (23,1%) наблюдалось снижение функции почек, со средним падением клиренса креатинина в 6,63 мл/мин для НОАК и 6,16 мл/мин для варфарина. Из 4120 пациентов 154 (3,7%) имели снижение клиренса креатинина с необходимостью понижения дозы. Из них только у 31 (20,1%) доза препарата действительно была снижена. У тех пациентов, которым не проводилась коррекция дозы, чаще

наблюдались осложнения в виде кровотечений в течение одного года.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Влиянию эхокардиографического фенотипа на прогноз при транстиретиновом (ATTR) амилоидозе сердца посвящено проспективное исследование. Авторами были отобраны 1240 пациентов с кардиомиопатией, вызванной ATTR-амилоидозом: 766 с амилоидозом дикого типа и 474 с наследственным амилоидозом (314 с V122I вариантом и 127 с T60A вариантом). Наблюдение проводилось с 2000 по 2019 год. Выяснено, что пациенты с V122I вариантом имели более тяжелую систолическую и диастолическую дисфункцию, чем пациенты с T60A вариантом; у дикого типа наблюдались промежуточные значения. Сердечный индекс, индекс площади правого предсердия, продольное напряжение являются независимыми факторами смертности ($p<0,05$ для всех). Тяжелый аортальный стеноз также ассоциировался со значительно более коротким сроком жизни.

(По данным: *European Heart Journal*, 2020)

Ассоциация между физической активностью (ФА) и риском аритмий исследовалась в рамках исследования с использованием когорты UK Biobank. В исследование были включены 402476 участников в возрасте 40-69 лет (52,5% участников — женского пола), которые прошли оценку ФА на основании самоотчетов, в метаболических эквивалентах (MET) — минутах в неделю. Риск эпизодов ФП был ниже среди людей с большей ФА, этот эффект более выражен у женщин, чем у мужчин. Также наблюдалось и значительное снижение риска желудочковых аритмий среди людей с большей ФА (OR=0,78 для 1500 MET vs 0 MET). У женщин наблюдалась редукция риска ФП при силовых нагрузках. Ни силовые, ни общие физические нагрузки не вызывали брадиаритмий.

(По данным: *European Heart Journal*, 2020)

Влияние замедления коронарного кровотока (CSF) и его прогностическая ценность для клинических исходов у пациентов с острой фазой синдрома такоубо было изучено в проспективном когортном исследовании. В него были включены 110 пациентов, средний возраст $71,0 \pm 11,1$ лет, 86 (85,1%) пациентов женского пола; замедление коронарного кровотока наблюдалось у 18 (17,8%) пациентов. При долгосрочном наблюдении пациенты с замедленным коронарным кровотоком показали более высокую общую смертность, 9 (50%) vs 19 (22,9%), главным образом, от внекардиальных причин (89,3%). По данным регрессионного анализа замедленный коронарный кровоток является независимым фактором риска для смерти от всех причин.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3678

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Риск венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Вереина Н. К., Агасян Д. Г., Чулков В. С.

Цель. Провести количественную оценку риска венозных тромбозмболических осложнений у госпитализированных пациентов в зависимости от выраженности хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы. Исследование по типу "поперечного среза". В исследование были включены 132 пациента, госпитализированные в кардиологическое отделение в 2019г, которые распределены на 2 группы: группа 1 (48 человек) — пациенты, имеющие I и II функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН); группа 2 (84 человека) — с III и IV ФК ХСН. Суммарная количественная оценка риска венозных тромбозмболических осложнений проводилась по шкале J. Caprini.

Результаты. Все пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение, независимо от ФК ХСН, относились к группе умеренного и высокого риска венозных тромбозмболических осложнений и нуждались в медикаментозной антикоагулянтной профилактике. В группе с ХСН I-II ФК высокий риск имели 85% больных, а с III и IV ФК — 97,6% больных, при этом средний балл ≥ 10 был у каждого пятого пациента. Фибрилляцию предсердий, требующую длительной антикоагулянтной терапии, имело 51,5% пациентов. Абсолютных противопоказаний для назначения парентеральных антикоагулянтов в профилактических дозах на момент госпитализации в исследуемой популяции не выявлено.

Заключение. Все пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение, имели умеренный и высокий риск венозных тромбозмболических осложнений по шкале J. Caprini вне зависимости от ФК ХСН. Показания для длительной антикоагулянтной терапии имели более половины пациентов. Остальные больные нуждались в назначении профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, венозные тромбозмболические осложнения, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

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

Вереина Н. К. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0678-4224, Агасян Д. Г. — студент 6 курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-4729-6606, Чулков В. С.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0952-6856.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vschulkov@rambler.ru

ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 22.12.2019

Рецензия получена 31.12.2019

Принята к публикации 04.01.2020



Для цитирования: Вереина Н. К., Агасян Д. Г., Чулков В. С. Риск венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3678
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3678

The risk of venous thromboembolism in patients with heart failure

Vereina N. K., Agasyan D. G., Chulkov V. S.

Aim. To quantify the risk of venous thromboembolism (VTE) in hospitalized patients, depending on the severity of heart failure (HF).

Material and methods. Current cross-sectional study included 132 patients hospitalized in the cardiology department in 2019. All participants were divided into 2 groups: group 1 (n=48) — patients with class I-II HF; group 2 (n=84) — patients with class III-IV HF. A total quantitative assessment of the VTE risk was carried out according to the Caprini risk scoring method.

Results. All patients hospitalized in the cardiology department, regardless of HF class, had a moderate and high risk of VTE and required prophylactic anticoagulation. High VTE risk had 85% of patients with class I-II HF; 97,6% — patients with a class III-IV HF. Mean score of ≥ 10 was observed in every fifth patient. Atrial fibrillation requiring long-term anticoagulant therapy was observed in 51,5% of patients. There were no absolute contraindications for parenteral prophylactic anticoagulation at the time of hospitalization in the study population.

Conclusion. All patients admitted to the cardiology department had a moderate and high according to the Caprini risk score, regardless of HF class. More than half of the patients had indications for long-term anticoagulant therapy. The remaining patients required the parenteral prophylactic anticoagulation.

Key words: heart failure, venous thromboembolism, prevention.

Relationships and Activities: not.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Vereina N. K. ORCID: 0000-0003-0678-4224, Agasyan D. G. ORCID: 0000-0003-4729-6606, Chulkov V. S. ORCID: 0000-0002-0952-6856.

Received: 22.12.2019 **Revision Received:** 31.12.2019 **Accepted:** 04.01.2020

For citation: Vereina N. K., Agasyan D. G., Chulkov V. S. The risk of venous thromboembolism in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3678
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3678

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочных артерий, по данным эпидемиологических исследований, ежегодно являются причиной смерти около 10 млн человек во всем мире, занимая третье место после инфаркта миокарда и мозгового инсульта [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее частых факторов риска ВТЭО, особенно, у госпитализированных пациентов [2]. В метаанализе Tang L, et al., объединившем 46 исследований, общая частота встречаемости ВТЭО в данной популяции была 2,48% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,84-5,61); без тромбопрофилактики — 3,73% (95% ДИ 1,05-7,31) и на фоне ее применения — 1,47% (95% ДИ 0,64-3,54). В целом, относительный риск ВТЭО для госпитализированных пациентов с ХСН составил 1,51 (95% ДИ 1,36-1,68) [3]. Оценку риска ВТЭО у всех госпитализированных пациентов старше 40 лет в нашей стране рекомендуется проводить согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений 2015г [4]. В данном документе представлена шкала J.A. Caprini, разработанная в 2005г, с балльными оценками наиболее важных факторов риска ВТЭО [5]. Индивидуальная сумма баллов позволяет отнести пациента к определенной категории: очень низкий риск (0-1 балл), низкий риск (2 балла), умеренный риск (3-4 балла) и высокий риск (≥ 5 баллов). При умеренном и высоком риске ВТЭО и отсутствии высокого риска кровотечений пациенту должны быть назначены профилактические дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса натрия, если пациент не получает длительную антикоагулянтную терапию по другим показаниям. При низком риске допустимо ограничиться немедикаментозными способами профилактики. Согласно этой шкале, наличие у пациента застойной ХСН давностью до 1 мес. оценивается в 1 балл. Вместе с тем, частое сочетание ХСН с другими независимыми характеристиками (возраст ≥ 60 лет, индекс массы тела >25 кг/м², ограниченная подвижность, варикозное расширение вен нижних конечностей и другие) приводит к тому, что кардиологический пациент, имеющий низкий функциональный класс (ФК) ХСН, при госпитализации может быть отнесен к группе умеренного и высокого риска ВТЭО.

С другой стороны, такие факторы, как сопутствующее нарушение функции печени и почек, параллельный прием моно- и двойной дезагрегантной терапии, патология желудочно-кишечного тракта, повышают риск кровотечений в данной популяции. В связи с этим, адекватное определение показаний к проведению первичной профилактики у госпитализированного пациента с ХСН и ее применение

в рутинной клинической практике остается актуальной клинической проблемой.

Цель исследования: провести количественную оценку риска ВТЭО у госпитализированных пациентов с ХСН в зависимости от ФК.

Материал и методы

Тип исследования: “поперечный срез” с оценкой риска ВТЭО на момент поступления в стационар. Исследуемая популяция: пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени, городскую клиническую больницу № 1 г. Челябинска в период 01.09.2019-01.11.2019г. Критерии включения: наличие ХСН, наличие данных эхокардиографии в медицинской документации за последний год. Критерии исключения: острый коронарный синдром, активное кровотечение; рак в активной стадии и злокачественные новообразования в анамнезе до 5 лет. Метод выборки — сплошной. Всего включено 132 пациента. Помимо факторов, относящихся к шкале J.A. Caprini, учитывались: нозологическая структура ХСН, характеристика ХСН (стадия, ФК) согласно российским клиническим рекомендациям 2018г [6]; наличие показаний для длительного назначения антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, тромбозы в анамнезе), коморбидность, стадия хронической болезни почек, проводимая терапия, включая дезагреганты.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 29.08.2019г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ данных проводился с применением пакетов статистических программ MedCalc (версия 19.1.3, Бельгия). Количественные данные, с учетом распределения, отличающегося от нормального и отсутствия равенства дисперсий, представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; Q25-Q75). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах <5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для всех видов анализа значимым принималось значение $p < 0,05$.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с ХСН I-II и III-IV ФК

Характеристика	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=84)	P
Возраст, лет (Me; Q25-Q75)	70,5 (56,5-80,5)	74,5 (64,0-82,5)	<0,001
Пол, мужчины, n (%)	13 (27)	32 (38)	0,20
Курение, n (%)	9 (18,8)	29 (34,5)	0,055
Индекс массы тела >25 кг/м ²	41 (85,4%)	79 (94%)	0,098
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (95,8)	72 (85,7)	0,07
Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, n (%)	17 (35,4)	75 (89,3)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	13 (27,1)	48 (57,1)	<0,001
Пороки сердца, n (%)	10 (20,8)	33 (39,3)	0,03
Фибрилляция предсердий, n (%)	20 (41,7)	48 (57,1)	0,088
Сахарный диабет, n (%)	10 (20,8)	22 (26,2)	0,491
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (6,3)	4 (4,8)	0,715
Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/м ² , n (%)	5 (10,4)	13 (15,5)	0,599
Анемия, n (%)	18 (37,5)	65 (77,4)	<0,001
Ишемический инсульт (давностью до 1 мес.)	1 (2,1%)	2 (2,4%)	0,612
Варикозное расширение вен нижних конечностей	30 (62,5%)	69 (82,1%)	0,098
Постельный режим	4 (8,3%)	39 (46,4%)	<0,001

Таблица 2

Категории риска по шкале J. Caprini
у госпитализированных пациентов с ХСН

Характеристика	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=84)	P
Очень низкий, n (%)	0	0	>0,05
Низкий, n (%)	0	0	>0,05
Умеренный, n (%)	7 (14,6)	2 (2,4)	0,077
Высокий, n (%)	41 (85,4)	82 (97,6)	0,077
Средний балл ≥10	4 (8,3)	22 (26,2)	0,013

Результаты

В исследование были включены 132 пациента, которые распределены на 2 группы: группа 1 (48 человек) — пациенты, имеющие I и II ФК ХСН; группа 2 (84 человека) — с III и IV ФК ХСН. В группе 1 преобладали пациенты с сохраненной и промежуточной фракцией выброса (85,4% vs 48,8%, $p_{1-2} < 0,001$). В то же время, каждый второй пациент в группе 2 имел ХСН с фракцией выброса <40% (51,2% vs 14,6%, $p_{1-2} < 0,001$). Распределение по стадиям ХСН было следующим: в группе 1 — у 3 пациентов была I стадия ($p_{1-2} = 0,046$), у 45 человек — IIa стадия ($p_{1-2} < 0,001$); в группе 2 — стадия IIa установлена у 36 пациентов, IIb стадия — у 45 пациентов ($p_{1-2} < 0,001$), III стадия — у 3 человек ($p_{1-2} > 0,05$).

Ряд характеристик пациентов, клинически наиболее интересные, а также те, по которым получены значимые различия, представлены в таблице 1.

Показаниями для госпитализации в обеих группах преимущественно являлись: гипертензивный криз, пароксизм фибрилляции предсердий и другие нарушения ритма сердца. Средний возраст пациентов

в обеих группах был >70 лет, что уже позволяло оценить риск ВТЭО в 2 балла. Пациенты в группе 2 были старше, чаще курили и имели значимо большую частоту ишемической болезни сердца, приобретенных пороков сердца, а также ограничение подвижности ≥3 сут. В целом, в обеих группах фибрилляцию предсердий имело 68 человек (51,5%) без статистических различий между группами. Варикозное расширение вен нижних конечностей с проявлениями хронической венозной недостаточности ≥2 стадии по классификации CEAP имели 62% пациентов в группе 1 и 82% — в группе 2, что затрудняло диагностику застойных явлений, связанных только с ХСН. Анемия, преимущественно гипохромная легкой степени в 2 раза чаще встречалась в группе 2. По частоте воспалительных заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта различий не найдено.

Суммарная количественная оценка риска ВТЭО по шкале J. Caprini представлена в таблице 2.

Таким образом, все пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение, независимо от ФК ХСН, относились к группе умеренного и высокого риска ВТЭО, т.е. нуждались в медикаментозной антикоагулянтной профилактике. В группе с ХСН III и IV ФК >97% больных могли быть отнесены к высокому риску, каждый пятый пациент имел средний балл ≥10. Вместе с тем, клинически манифестный тромбоз глубоких вен в анамнезе имел всего 1 пациент из группы 2 при отсутствии ВТЭО в группе 1. При планировании госпитальной профилактики необходимо учесть, что 51,5% пациентов имело фибрилляцию предсердий. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 4,5; все пациенты имели показания для длительной антикоагулянтной терапии, что

решало проблему с профилактикой ВТЭО более чем в половине случаев. В группе 1 из оставшихся 28 пациентов с синусовым ритмом у 12 человек были показания для дезагрегантной терапии на фоне ишемической болезни сердца; в группе 2 — из 36 человек с синусовым ритмом 30 пациентов имели показания для монотерапии дезагрегантами и 3 человека — для двойной дезагрегантной терапии в связи с чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе. Необходимо отметить, что доказательных исследований о достаточности дезагрегантной терапии для профилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов, в том числе с ХСН, в настоящее время нет. Абсолютных противопоказаний для назначения антикоагулянтов в профилактических дозах на момент госпитализации в обеих группах нами выявлено не было.

Обсуждение

Проведенные эпидемиологические исследования в различных популяциях показали высокую вариабельность распространенности ВТЭО у пациентов с ХСН, что часто обусловлено недооценкой показателя при бессимптомных тромбозах, сложностью своевременного распознавания и схожестью симптомов венозного тромбоза и ХСН [3, 7]. Вклад ВТЭО в структуру общей смертности у пациентов с ХСН также не до конца определен. В проспективном исследовании Bounameaux H, et al. было показано, что тромбоэмболия легочных артерий могла являться первичной причиной смерти у 3-10% пациентов с ХСН [8]. При анализе национальной базы данных по стационарным выборкам в США за период 2000-2013гг авторы отметили увеличение распространенности ВТЭО с 0,76% в 2000г до 1,46% в 2013г в сочетании со снижением смертности от ВТЭО при госпитализациях по поводу ХСН с 10,8% в 2000г до 7,2% в 2013г [9]. Основными патогенетическими механизмами повышения риска ВТЭО у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистой патологией могут быть эндотелиальное повреждение и эндотелиальная дисфункция, нарушение работы антикоагулянтной системы протеина С при повышенной концентрации в плазме провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и др.), активация PAR-рецепторов, стаз крови в условиях снижения сердечного выброса, повреждение тканей с экспрессией тканевого фактора, запускающего коагуляционный каскад, замедление фибринолиза [10]. Дополнительными факторами риска ВТЭО при ХСН могут являться: пожилой возраст, иммобилизация, инфекции, частое использование центральных венозных катетеров, имплантация электрокардиостимуляторов и дефибрилляторов, усугубляющих риск инфекционных осложнений и, в целом, формирование протромботического статуса. Необходимо отметить, что выявление некоторых факторов шкалы

J. Caprini (например, наличие тромбофилий, к тому же, с неопределенными дефинициями) затруднительно, признано нецелесообразным в общей популяции и не проводилось в нашем исследовании из-за отсутствия клинических показаний. Вместе с тем необходимо помнить, что недоучет генетических факторов в ряде случаев может вести к недооценке риска первого эпизода ВТЭО.

Более высокий риск ВТЭО, полученный нами по шкале J. Caprini у пациентов с застойными проявлениями ХСН, имеющими III и IV ФК, подтверждается в ряде других исследований. Так, в исследовании MEDENOX (Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin) было выявлено почти 2-кратное увеличение частоты ВТЭО при IV ФК по сравнению с III ФК (21,7% vs 12,3%) [11]. Данное исследование явилось одним из первых доказательных исследований по эффективности и безопасности низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина в дозе 40 мг) в первичной профилактике ВТЭО у пациентов терапевтического профиля, в т.ч., с ХСН. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) для первичной профилактики ВТЭО у госпитализированных больных нехирургического профиля изучались в рандомизированных двойных плацебо-контролируемых исследованиях: ADOPT (Apixaban Dosing to Optimize Protection From Thrombosis) — аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза до 30 дней [12]; MAGELLAN (Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin) — ривароксабан в дозе 10 мг длительно — 35±4 дней [13] и APEX (Acute Medically Ill VTE Prevention With Extended Duration Betrixaban Study) — бетриксабан, не зарегистрированный в Российской Федерации, в нагрузочной дозе 160 мг и далее по 80 мг/сут. в течение 35-42 сут. [14]. Все препараты сравнивались с эноксапарином в дозе 40 мг со стандартным курсом профилактики 6-14 дней. Более длительное использование ПОАК было обусловлено установленной высокой частотой ВТЭО в первый месяц после выписки из стационара. Среди пациентов, включенных в данное исследование, доля больных с ХСН составила, в целом, 38-44%, при этом именно ХСН являлась основной причиной госпитализации пациентов. В обобщенном анализе трех указанных исследований, проведенном Yami M, et al., была продемонстрирована большая эффективность продленного использования ПОАК в сравнении со стандартным курсом эноксапарина для симптомных ВТЭО (относительный риск — ОР 0,63; 95% ДИ 0,46-0,88) и всех ВТЭО в целом (ОР 0,78; 95% ДИ 0,68-0,90), но без статистической разницы в отношении асимптомных ВТЭО (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70-1,01) и ВТЭО-ассоциированной смерти (ОР 0,70, 95% ДИ 0,45-1,08). Вместе с тем, применение ПОАК сопровожда-

лось более высоким геморрагическим риском. Так, ОР больших кровотечений для трех препаратов в целом составил 1,99; 95% ДИ 1,08-3,65; ОР клинически значимых небольших кровотечений — 1,86, 95% ДИ 1,16-2,97 [15]. Наиболее безопасным препаратом оказался бетриксабан. В Российской Федерации показание для применения ПОАК для первичной профилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов не ортопедического профиля не зарегистрировано.

Нами не выявлено абсолютных противопоказаний для назначения профилактической антикоагулянтной терапии на момент поступления в стационар. Вместе с тем, необходимо учесть высокую частоту анемии в исследуемой популяции, что требовало проведения дальнейшего дифференциального диагноза между анемией хронического заболевания и железодефицитной анемией с поиском возможного источника кровотечения.

Ограничения исследования. Ограничения нашего исследования могут быть связаны с небольшой выборкой, не позволяющей рассчитать абсолютные и относительные риски ВТЭО у пациентов с ХСН и дизайном исследования (“поперечный срез”), не позволяющим динамично наблюдать и оценивать различные интервенционные мероприятия по профилактике ВТЭО у пациентов с ХСН. Другим ограни-

чением могут быть особенности лабораторно-инструментальной диагностики у всех пациентов с ХСН, не позволявшими оценить тромбофилии высокого риска, что могло повлиять на стратификацию пациентов, а также отсутствие возможности проведения ультразвукового сканирования вен нижних конечностей, что могло помочь идентифицировать пациентов с бессимптомными тромбозами вен нижних конечностей.

Заключение

Таким образом, все пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение, имели умеренный и высокий риск ВТЭО по шкале J. Caprini. В группе с ХСН I-II ФК высокий риск имели 85% больных, а с III-IV ФК — 97,6% больных при этом средний балл ≥ 10 был у каждого пятого пациента. Показания для длительной антикоагулянтной терапии, преимущественно по поводу фибрилляции предсердий, имели 51,5% пациентов. Остальные больные при исключении высокого геморрагического риска нуждались в назначении профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

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

Литература/References

- Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med.* 2014;127(9):829-39. e5. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.041.
- Averkov OV, Shevchenko IV, Mirilashvili TS, et al. Venous thromboembolism in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(4):101-6. (In Russ.) Аверков ОВ, Шевченко ИВ, Мириладзе ТШ, и др. Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(4):101-6. doi:10.15829/1728-8800-2011-4-101-106.
- Tang L, Wu Y-Y, Lip GYH, et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology.* 2016;3(1):E30-E44. doi:10.1016/S2352-3026(15)00228-8.
- Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kiriienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologiya.* 2015;9(4):2-52 (In Russ.) Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ, и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии. *Флебология.* 2015;9(4):2-52.
- Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2-3):70-8. doi:10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
- 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. Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, 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.
- Shantsila E, Gregory YH, Lip GYH. Thrombotic Complications in Heart Failure An Underappreciated Challenge. *Circulation.* 2014; 130:387-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011353.
- Bounameaux H, Agnelli G. Symptoms and clinical relevance: a dilemma for clinical trials on prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;109:585-8. doi:10.1160/TH12-08-0627.
- Basnet S, Dhital R, Tharu B, et al. Yearly trend of acute venous thromboembolism in patients admitted with heart failure in the United States. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives.* 2019;9(4):287-9. doi:10.1080/20009666.2019.1634408.
- Zhu R, Hu Y, Tang L. Reduced cardiac function and risk of venous thromboembolism in Asian countries. *Thrombosis J.* 2017;15:12. doi:10.1186/s12959-017-0135-3.
- Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2003;14(4):341-6. doi:10.1097/00001721-200306000-00004.
- Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167-77. doi:10.1056/NEJMoa1110899.
- Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368(6):513-23. doi:10.1056/NEJMoa1111096.
- Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-44. doi:10.1056/NEJMoa1601747.
- AlYami MS, Kurdi S, Abraham I. Direct oral anticoagulants for extended thromboprophylaxis in medically ill patients: meta-analysis and risk/benefit assessment. *J Blood Med.* 2018;9:25-34. doi:10.2147/JBM.S149202.

Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностьюГалевич А. С.¹, Мингалимова И. М.², Галеева З. М.¹, Балеева Л. В.¹**Цель.** Проведение сравнительной оценки лабораторных и инструментальных показателей пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при поступлении и при выписке из стационара для определения отдаленного риска летального исхода.**Материал и методы.** Изучены клинические исходы 117 пациентов с ХСН II-III стадий (64 мужчин и 53 женщины). Всем поступившим в стационар пациентам проводилось лабораторное и инструментальное обследование. Средний срок наблюдения за пациентами после выписки из стационара составил 3 года (от 12 до 44 мес.). Сравнивались отдаленные риски летального исхода пациентов с ХСН по данным обследования при их поступлении в стационар и при выписке из стационара.**Результаты.** Факторами отдаленного риска летального исхода при поступлении в стационар пациентов с ХСН являются уровни про-мозгового натрийуретического пептида (МНУП) (риск 1,08, $p=0,001$), Д-димера (риск 1,062, $p=0,018$), мочевины (риск 1,048, $p=0,016$), креатинина (риск 1,006, $p=0,016$), АлТ (риск 1,002, $p=0,009$). Факторами отдаленного риска летального исхода при выписке из стационара пациентов с ХСН являются уровни мочевины (риск 1,141, $p=0,001$), N-концевого про-МНУП (риск 1,101, $p=0,002$), число нейтрофилов (риск 1,064, $p=0,002$).**Заключение.** Факторы риска отдаленного летального исхода пациентов с ХСН при поступлении и при выписке из стационара различаются.**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, отдаленный риск.**Отношения и деятельность:** нет.¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия.

Галевич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Мингалимова И. М. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-7081-6211, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-00029580-3695, Балеева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894.

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

АлТ — аланиновая трансаминаза, АсТ — аспарагиновая трансаминаза, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 20.12.2019**Рецензия получена** 29.12.2019**Принята к публикации** 08.01.2020**Для цитирования:** Галевич А. С., Мингалимова И. М., Галеева З. М., Балеева Л. В. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3671
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3671**Long-term mortality risk in hospitalized patients with heart failure after myocardial infarction**Galyavich A. S.¹, Mingalimova I. M.², Galeeva Z. M.¹, Baleeva L. V.¹**Aim.** Comparative assessment of laboratory and instrumental parameters of patients with heart failure (HF) after myocardial infarction at admission and discharge from the hospital to determine the long-term mortality risk.**Material and methods.** The clinical outcomes of 117 patients with stage II-III (Strazhesko-Vasilenko Classification) heart failure (64 men and 53 women) were studied. All patients admitted to the hospital underwent laboratory and instrumental examination. The average follow-up for patients after discharge from the hospital was 3 years (12 to 44 months). The long-term mortality risks of HF patients were compared according to the examination data upon admission and discharge from the hospital.**Results.** The long-term mortality risk factors of HF patients at admission are the levels of pro-brain natriuretic peptide (proBNP) (risk 1,08, $p=0,001$), D-dimer (risk 1,062, $p=0,018$), urea (risk 1,048, $p=0,016$), creatinine (risk 1,006, $p=0,016$), alanine transaminase (risk 1,002, $p=0,009$). The long-term mortality risk factors of HF patients at discharge are urea (risk 1,141, $p=0,001$), N-terminal proBNP (risk 1,101, $p=0,002$), and the number of neutrophils (risk 1,064, $p=0,002$).**Conclusion.** There is a difference in risk factors for long-term mortality risk of HF patients at admission and discharge from the hospital.**Key words:** heart failure, long-term risk.**Relationships and Activities:** not.¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia.

Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Mingalimova I. M. ORCID: 0000-0002-7081-6211, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-00029580-3695, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894.

Received: 20.12.2019 **Revision Received:** 29.12.2019 **Accepted:** 08.01.2020**For citation:** Galyavich A. S., Mingalimova I. M., Galeeva Z. M., Baleeva L. V. Long-term mortality risk in hospitalized patients with heart failure after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3671
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3671

За предыдущие три десятилетия были достигнуты существенные успехи в медикаментозном лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) за счет применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Тем не менее ХСН характеризуется неблагоприятным прогнозом [1]. Имеются многочисленные исследования по оценке риска неблагоприятных событий у пациентов с ХСН, предложены различные прогностические шкалы [2-4]. Однако предлагаемые шкалы не всегда удобны в практическом отношении.

Целью нашего исследования была сравнительная оценка лабораторных и инструментальных показателей пациентов с декомпенсацией ХСН при поступлении и при выписке из стационара для определения возможного риска отдаленного летального исхода.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критериями включения в исследование было наличие клинических и лабораторных признаков ХСН у пациентов через 1 год и более после инфаркта миокарда. Критериями исключения из исследования были: злокачественные новообразования, заболевания крови, обструктивные заболевания легких, нежелание пациента участвовать в исследовании.

Были изучены клинические исходы 117 пациентов с ХСН II-III стадий (64 мужчин и 53 женщины). Средний срок наблюдения за пациентами после выписки из стационара составил 3 года (от 12 до 44 мес.). Критерием включения пациентов в исследова-

ние было наличие ХСН у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. Критериями исключения пациентов из исследования были фибрилляция предсердий, тяжелые заболевания печени, заболевания крови, злокачественные новообразования, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали лекарственное лечение в соответствии с рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности [5].

Всем поступившим в стационар пациентам проводилось обследование, включавшее общий анализ крови, определение уровня N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (МНУП), печеночные пробы (аспарагиновая трансаминаза (АсТ), аланиновая трансаминаза (АлТ), билирубин, щелочная фосфатаза), общий белок, альбумин, показатели функции почек (мочевина крови, креатинин плазмы крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD), показатели углеводного обмена (глюкоза плазмы крови, гликированный гемоглобин), показатели гемокоагуляции (протромбиновое время, фибриноген, Д-димер), высокочувствительный С-реактивный белок, показатели повреждения миокарда (миоглобин, тропонин I), электролиты плазмы крови (калий, натрий, кальций, магний), электрокардиограмма, эхокардиография с измерением размеров полостей и расчетом фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону. У каждого пациента за время пребывания в стационаре был проанализирован 71 показатель.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics

Таблица 1

Значимые факторы риска отдаленного летального исхода по сравнению с базовым у пациентов с ХСН при поступлении в стационар

Фактор риска	Изменения риска при наличии фактора		p
	$h_i(t)/h_0(t)$	95% ДИ	
Аланиновая трансаминаза, МЕ/л	1,002	1,001-1,004	0,009
Мочевина, ммоль/л	1,048	1,009-1,088	0,016
Креатинин, мкмоль/л	1,006	1,001-1,011	0,016
Гематокрит, %	0,928	0,866-0,994	0,034
Гемоглобин, гл ⁻¹	0,98	0,961-0,999	0,044
Цветовой показатель	0,011	0,0-0,971	0,049
Д-димер, нг/мл	1,062	1,01-1,117	0,018
N-концевой про-МНУП, нг/мл	1,08	1,039-1,123	<0,001
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	0,965	0,936-0,995	0,022

Сокращения: $h_i(t)$ — прогнозируемый риск летального исхода для i-того пациента (в %), $h_0(t)$ — базовый риск летального исхода за определенный временной период t (в %), ДИ — доверительный интервал, МНУП — мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

**Значимые факторы риска отдаленного летального исхода
по сравнению с базовым у пациентов с ХСН при выписке из стационара**

Фактор риска	Изменения риска при наличии фактора		p
	$h_i(t)/h_0(t)$	95% ДИ	
Срок лечения, дней	1,086	1,002-1,177	0,048
Мочевина, ммоль/л	1,141	1,08-1,206	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	0,968	0,943-0,994	0,015
Гемоглобин, г/л	0,975	0,961-0,99	0,001
Цветовой показатель	0,007	0,0-0,542	0,025
Нейтрофилы, %	1,064	1,024-1,105	0,002
Лимфоциты, г/л	0,427	0,221-0,826	0,012
Лимфоциты, %	0,93	0,89-0,971	0,001
Протромбиновое время	1,056	1,001-1,113	0,045
Протромбин по Квику	0,981	0,963-0,999	0,038
N-концевой про-МНУП, нг/мл	1,101	1,036-1,171	0,002
Натрий плазмы крови	0,913	0,847-0,985	0,019
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	0,965	0,936-0,995	0,022

Сокращения: $h_i(t)$ — прогнозируемый риск летального исхода для i-того пациента (в %), $h_0(t)$ — базовый риск летального исхода за определенный временной период t (в %), ДИ — доверительный интервал, МНУП — мозговой натрийуретический пептид.

v.23. Зависимость выживаемости пациентов от изучаемых факторов была проанализирована с помощью метода регрессии Кокса. Сравнивались изучаемые показатели при поступлении пациентов в стационар, после выписки из стационара и выживаемость на амбулаторном этапе в среднем через 44 мес.

Результаты

Общая внебольничная летальность пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью за период наблюдения составила 22,2% (26 случаев из 117).

Из проанализированных лабораторных и эхокардиографических параметров при поступлении пациентов с ХСН в стационар значимыми оказались следующие факторы: уровни аланиновой трансаминазы, мочевины, креатинина, гематокрита, гемоглобина, цветового показателя, Д-димера, N-концевого про-МНУП и ФВ ЛЖ по Симпсону. Данные параметры у пациентов с ХСН при поступлении в стационар представлены в таблице 1.

Из проанализированных лабораторных и эхокардиографических параметров пациентов с ХСН при выписке из стационара значимыми оказались следующие факторы: продолжительность лечения, уровни мочевины, скорость клубочковой фильтрации, уровни гемоглобина, цветового показателя, число нейтрофилов, число лимфоцитов, протромбиновое время, протромбин по Квику, уровни N-концевого про-МНУП, натрия плазмы крови и ФВ ЛЖ по Симпсону. Данные параметры у пациентов с ХСН при выписке из стационара представлены в таблице 2.

Обсуждение

Из множества биомаркеров оценки состояния пациентов с ХСН не менее 50 были изучены в клинических исследованиях [6]. Есть мнение исследователей [7] о том, что полученные при поступлении пациентов с ХСН рутинные клинические данные являются недостаточными предикторами повторных госпитализаций, но могут быть неплохими предикторами смертности пациентов. При этом авторами подчеркивается, что ни измерение N-концевого про-МНУП, ни определение уровня сердечного тропонина при поступлении не улучшают предиктивности.

В течение ряда лет исследователями разрабатываются и предлагаются различные шкалы оценки риска неблагоприятного исхода для пациентов с ХСН. В метаанализе систематического обзора 64 прогностических моделей [8] и метарегионном анализе 117 прогностических моделей [9] была показана только умеренная точность этих моделей в предсказании смертей. Одна из прогностических шкал [2] посвящена оценке простых показателей застойной сердечной недостаточности (одышка, отеки, набухание яремных вен), подсчитанных в баллах. В исследование был включен 2061 пациент с декомпенсацией ХСН с ФВ ЛЖ <40% и двумя и более признаками задержки жидкости. Наблюдение продолжалось 9 мес. Ежедневно по 4-балльной шкале (от 0 до 3) оценивались одышка, ортопноэ, отеки ног, степень расширения яремных вен, хрипы в легких. На основании суммы баллов трех показателей (ортопноэ, расширенные яремные вены и отеки ног) была разработана комбинированная шкала застоя. Комбини-

рованными конечными точками были госпитализации по поводу ХСН, общая смертность и их сумма. С помощью мультивариантной регрессионной модели по Коксу при выписке из стационара были подсчитаны исходы. Сравнение показателей данной шкалы при поступлении и выписке из стационара продемонстрировало его снижение с $4,07 \pm 1,84$ до $1,11 \pm 1,42$. Уровни МНУП и N-концевого про-МНУП снизились с 734 пг/мл и 4857 пг/мл до 477 пг/мл и 2834 пг/мл при выписке, соответственно. Количество баллов по данной шкале при выписке из стационара было ассоциировано с увеличенным риском конечных точек к 30 дню наблюдения и окончанию всего периода исследования.

В одном из относительно новых анализов было проведено сравнение нескольких шкал: CHARM, GISSI-HF, MAGGIC и SHFM [3]. Последняя шкала показала высокую общую точность так же, как GISSI-HF, и лучше, чем CHARM и тем более SHFM. Исследователи пришли к мнению, что эти прогностические шкалы применяются ограниченно и врачи неохотно используют их в повседневной практике.

В предыдущее десятилетие исследователями были разработаны различные прогностические шкалы риска смерти и/или госпитализаций по поводу ухудшения течения ХСН [10] однако они не получили широкого клинического применения. Предложена мультипараметрическая прогностическая шкала у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [11], которая с точки зрения авторов более информативна, чем шкала SHFM.

Кроме того, исследователи [12] предлагают использовать пять наиболее строгих предикторов смертности пациентов с ХСН: пожилой возраст, высокие уровни азота мочевины крови и N-концевого про-МНУП, низкие уровни гемоглобина и неприменение бета-блокаторов.

Изучение исходного клинического, лабораторного и биохимического статусов, а также данных эхокардиографии, позволило нам выяснить очень важный с клинической точки зрения вопрос — какие факторы могут повлиять на прогноз пациентов с ХСН, если бы им не проводилось стационарное лечение. С этой целью мы проанализировали изучаемые клинические, лабораторные, биохимические и инструментальные параметры пациентов с ХСН при их поступлении в стационар.

Наибольший риск отдаленного летального исхода при поступлении в стационар пациентов с ХСН вносили уровни N-концевого про-МНУП (риск 1,08, $p=0,001$), Д-димера (риск 1,062, $p=0,018$), мочевины (риск 1,048, $p=0,016$), креатинина (риск 1,006, $p=0,016$), АлТ (риск 1,002, $p=0,009$).

Наибольший риск отдаленного летального исхода при выписке из стационара пациентов с ХСН вносили уровни мочевины (риск 1,141, $p=0,001$), N-кон-

цевого про-МНУП (риск 1,101, $p=0,002$), число нейтрофилов (риск 1,064, $p=0,002$).

Полученные факты могут свидетельствовать о нескольких важных обстоятельствах ведения пациентов с ХСН.

По нашим данным, на амбулаторном этапе прогноз пациентов с ХСН зависит от степени выраженности ХСН, что подтверждается значениями N-концевого про-МНУП; от состояния свертывающей системы крови (участие Д-димера); от функционального состояния почек (отражение этого — показатели мочевины и креатинина плазмы крови); от состояния печени (отражение данного фактора — АлТ).

Последние два фактора могут отражать наличие застоя во внутренних органах — печени и почках.

Данные обстоятельства должны подвести врача к мысли о том, чтобы пациент с ХСН принимал основные лекарственные средства для уменьшения выраженности сердечной недостаточности и в достаточной мере принимал диуретики, помня при этом о склонности пациентов к тромбообразованию.

По нашим данным, на этапе стационарного лечения при адекватно подобранной терапии происходит коррекция прогноза пациентов с ХСН в основном за счет уменьшения застойных явлений в почках и печени, поскольку при выписке пациента из стационара снижается в отдаленном прогнозе значение таких факторов, как креатинин, АлТ, и исчезает роль Д-димера (возможно за счет проведения антикоагулянтной терапии). Однако при этом сохраняется такой фактор риска, как уровень N-концевого про-МНУП в плазме крови, говорящий о том, что пациентам следует продолжать начатую терапию базисными средствами (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов).

В оценке отдаленного неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН неожиданным для нас явилось участие нейтрофилов. Известно, что нейтрофилы являются ключевыми медиаторами в ремоделировании сердца, вызывая воспалительный ответ для удаления некротической ткани [13]. В эксперименте было продемонстрировано участие нейтрофилов в механизмах дисфункции сердца, выражающееся в увеличении коллагена I типа, способствовавшего прогрессивному ухудшению ремоделирования и развитию сердечной недостаточности [14]. Наши данные говорят о том, что нейтрофилы периферической крови в определенной степени вносят вклад в прогноз пациентов с ХСН. Это факт необходимо учитывать при оценке пациентов при выписке из стационара и при дальнейшем его наблюдении в амбулаторных условиях.

Сравнение факторов, участвующих в отдаленном неблагоприятном прогнозе пациентов с ХСН при поступлении в стационар и при выписке из него,

приводит нас к еще одному важному выводу — при адекватно подобранном лекарственном лечении можно существенно изменить отдаленный прогноз пациентов, уменьшив как число факторов, так и степень их значимости.

Ограничения исследования: малое число включенных пациентов.

Заключение

Факторами отдаленного риска летального исхода при поступлении в стационар пациентов с ХСН являются уровни про-МНУП (риск 1,08, $p=0,001$),

Д-димера (риск 1,062, $p=0,018$), мочевины (риск 1,048, $p=0,016$), креатинина (риск 1,006, $p=0,016$), АлТ (риск 1,002, $p=0,009$).

Факторами риска отдаленного летального исхода при выписке из стационара пациентов с ХСН являются уровни мочевины (риск 1,141, $p=0,001$), N-концевого про-МНУП (риск 1,101, $p=0,002$), число нейтрофилов (риск 1,064, $p=0,002$).

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

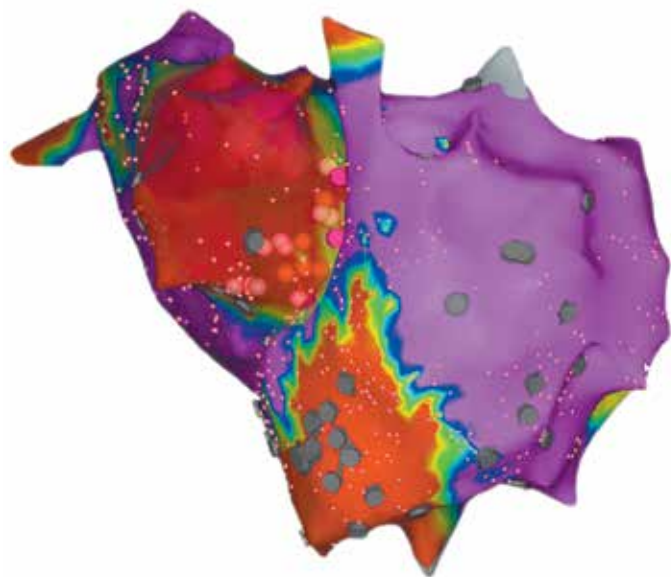
Литература/References

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et 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 J Heart Fail*. 2016;18:891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
2. Ambrosy A, Fonarow G, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
3. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, et al. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:452-62. doi:10.1016/j.jchf.2018.02.001.
4. O'Connor C, Fiuzat M, Mulder H, et al. Clinical factors related to morbidity and mortality in high-risk heart failure patients: the GUIDE-IT predictive model and risk score. *Eur J Heart Fail*. 2019;6:770-8. doi:10.1002/ejhf.1450.
5. Mareev V, Fomin I, Ageev F, 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. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др., Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
6. De Buyzere M. Multi-biomarker risk stratification in heart failure: a story of diminished marginal returns after Herculean efforts? *European Journal of Heart Failure*. 2018;20:278-80. doi:10.1002/ejhf.1035.
7. Cleland J, Teerlink J, Davison B, et al. Measurement of troponin and natriuretic peptides shortly after admission in patients with heart failure — does it add useful prognostic information? An analysis of the Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Studies (VERITAS). *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:739-47. doi:10.1002/ejhf.786.
8. Rahimi K, Bennett N, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:440-6. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.008.
9. Ouwerkerk W, Voors A, Zwinderman A. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:429-36. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.006.
10. Pocock S, Ariti C, McMurray J, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34:1404-13. doi:10.1093/eurheartj/ehs337.
11. Agostoni P, Paolillo S, Mapelli M, et al. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20:700-10. doi:10.1002/ejhf.989.
12. Voors A, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:627-34. doi:10.1002/ejhf.785.
13. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Novel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. 2019;115:1266-85. doi:10.1093/cvr/cvz084.
14. Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J*. 2017;38:187-97. doi:10.1093/eurheartj/ehw002.



III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

**АРИТМОЛОГИЯ БЕЗ ГРАНИЦ:
от научной лаборатории к клиническим рекомендациям**
28–30 мая 2020 год



**Подача тезисов докладов
до 1 марта 2020 года
[https://scardio.ru/private/
my_theses/?action=add&event=14365](https://scardio.ru/private/my_theses/?action=add&event=14365)**

**Подача заявок на проведение симпозиумов
до 1 февраля 2020 года
Подача статей на конкурс научных докладов
молодых ученых до 1 марта 2020 года
arrhythmia.almazov@gmail.com**

**Информация по форуму и регистрация
участников:
[https://scardio.ru/events/iii_sanktpeterburgskiy_
aritmologicheskii_forum/](https://scardio.ru/events/iii_sanktpeterburgskiy_aritmologicheskii_forum/)**

<http://www.almazovcentre.ru/?p=59866>



**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ
III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА!**



Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кужелева Е. А., Реброва Т. Ю.

Цель. Выявление ассоциации бета-адренореактивности эритроцитов с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. Проведен анализ бета-адренореактивности по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием адреноблокатора у 50 пациентов с ХСН через 6 мес. после перенесенного ИМ для определения уровня активности симпатно-адреналовой системы.

Результаты. На основании проведенного исследования была установлена частота прогрессирования ХСН в виде увеличения функционального класса (ФК) ХСН после индексного ИМ, которая в анализируемой когорте составила 26% (n=13). Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде.

При определении бета-адренореактивности было выявлено, что у пациентов с прогрессирующей ХСН уровень показателя β -АРМ составил 58,8 (50,9;78,0) усл. ед., что значительно превышало аналогичный показатель у пациентов со стабильным течением заболевания (46,8 (38,0;66,3) усл. ед., $p=0,025$). Был проведен ROC-анализ, позволивший установить уровень показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. «точкой отсечения», которую можно рассматривать в качестве маркера прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ, при чувствительности — 92,3% и специфичности — 62,2%. Данный уровень β -АРМ ассоциирован более чем с пятикратным увеличением риска прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28–23,37; $p=0,024$).

Заключение. У больных ХСН, перенесших ИМ, наблюдается снижение адренореактивности мембран эритроцитов, что отражается увеличением показателя β -АРМ выше условной принятой нормы в 20 усл. ед. При этом, при прогрессирующей ХСН β -АРМ значительно увеличивается по сравнению со стабильным течением заболевания. Установлена «точка отсечения» показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед., которая позволяет предсказывать прогрессирование ХСН с высокой чувствительностью и специфичностью.

Ключевые слова: адренореактивность, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, симпатно-адреналовая система.

Отношения и деятельность: нет.

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

Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900, Александренко В. А. — м.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-6717-5898, Кужелева Е. А. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Реброва Т. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599.

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

β -АРМ — показатель адренореактивности эритроцитов, EQ-5D-3L — европейский опросник оценки качества жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, САС — симпатно-адреналовая система, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния больного хронической сердечной недостаточностью.

Рукопись получена 04.07.2019

Рецензия получена 01.08.2019

Принята к публикации 06.08.2019



Для цитирования: Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кужелева Е. А., Реброва Т. Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407

Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction

Garganeeva A. A., Aleksandrenko V. A., Kuzheleva E. A., Rebrova T. Yu.

Aim. To identify the associations between beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure (HF) in patients after myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 50 patients with HF and history of MI 6 months ago. To determine the level of sympathoadrenal system activity, we analyzed beta-adrenergic reactivity by changing the osmotic resistance of erythrocytes by use of adrenoceptor blocking agent.

Results. The frequency of HF progression after index MI was 26% (n=13). All patients were divided into 2 groups depending on the presence/absence of HF progression in the postinfarction period.

When determining beta-adrenergic reactivity, it was found that patients with HF progression compared with patients without it had the higher level of beta-adrenergic reactivity of membrane (β -ARM) of erythrocytes: 58,8 (50,9; 78,0) CU and 46,8 (38,0; 66,3) CU, $p=0,025$. A ROC analysis made it possible to establish the β -ARM level $\geq 49,53$ CU a cut-off point, which can be considered as a marker of HF progression in patients after MI (sensitivity 92,3%, specificity 62,2%). This level of β -ARM is

associated with a more than five-fold increase of HF progression risk in patients after MI (OR 5,48; 95% CI 1,28–23,37; $p=0,024$).

Conclusion. In patients with HF and MI history, there is a decrease in the adrenergic reactivity of erythrocyte cell membrane, which is reflected by an increase of β -ARM above normal range of 20 CU. At the same time, β -ARM in patients with HF progression compared with patients without it is significantly increased. Established cut-off point of β -ARM ($\geq 49,53$ CU) allows predicting the HF progression with high sensitivity and specificity.

Key words: adrenergic reactivity, heart failure, myocardial infarction, sympathoadrenal system.

Relationships and Activities: not.

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

Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900, Aleksandrenko V. A. ORCID: 0000-0002-6717-5898, Kuzheleva E. A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599.

For citation: Garganeeva A. A., Aleksandrenko V. A., Kuzheleva E. A., Rebrova T. Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407

Received: 16.12.2019 **Revision Received:** 21.12.2019 **Accepted:** 25.12.2019

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой, актуальность которой набирает силу с возрастом [1, 2]. Наблюдение за репрезентативной выборкой Европейской части Российской Федерации (по данным исследования ЭПОХА-ХСН) выявило значительное увеличение числа больных ХСН за последние 16 лет с 4,9 до 8,5%, а число пациентов с тяжелой ХСН III-IV функционального класса (ФК) увеличилось с 1,8 до 3,1% [1]. По данным зарубежных исследований частота встречаемости ХСН в популяции составляет 2-3%, увеличиваясь с возрастом до 7% [3].

Одной из основных причин развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). При этом ИБС, в т.ч. инфаркт миокарда (ИМ), определяется у 60-70% больных ХСН [1, 4]. Важным аспектом является изучение отдаленного прогноза пациентов, перенесших ИМ, особенно, в эпоху обновления арсенала используемых диагностических и лечебных подходов к ведению пациентов с острой коронарной патологией [5].

В патогенезе ХСН и ИМ важную роль играет активация симпато-адреналовой системы (САС) [6-8]. Гиперсимпатикотония вносит весомый вклад в патогенез ХСН и оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболевания [6, 9, 10]. По данным научных исследований, в крови пациентов с сердечной недостаточностью, особенно, на поздних стадиях, наблюдаются высокие концентрации норадреналина [9].

В начале текущего столетия Стрюк Р. И. и Длуской И. Г. был разработан оригинальный метод исследования функционального состояния САС, основанный на оценке степени десенситизации адренорецепторов к длительно или регулярно появляющемуся воздействию высоких концентраций катехоламинов, т.е. оценка деструктурирующего влияния катехоламинов на мембранные структуры клеток — экспресс-метод определения адренореактивности [11]. Ингибирование осмозиса эритроцитов зависит от количества функционально активных β -адренорецепторов на поверхности клеток и указывает на их адренореактивность [11]. В последние десятилетия экспериментальными исследованиями установлено, что эритроциты, демонстрируя общие закономерности изменений мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов, могут отражать системные проявления активности САС [12].

В условиях длительной выраженной стимуляции катехоламинами снижается количество адренорецепторов на мембране эритроцитов и меняется их функциональное состояние, как проявление общебиологического явления десенситизации клеточной мембраны [13]. Данный факт является отражением единого принципа работы нейроэндокринной системы — принципа “обратной связи”, демонстрирующего обратную зависимость между уровнем катехоламинов в крови и количеством рецепторов к ним на мембранах клеток. Соответственно, при увеличении в крови медиаторов САС, происходит десенситизация адренорецепторов клеточных мембран эритроцитов, и значения показателя адренореактивности эритроцитов (β -АРМ) (числового показателя адренореактивности) увеличиваются, тогда как фактическая адренореактивность организма снижается и, наоборот, при снижении концентрации медиаторов, значения β -АРМ уменьшаются, а адренореактивность увеличивается [11]. Таким образом, изучение функционального состояния β -адренорецепторов по определению величины β -АРМ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы представляет собой актуальное направление, нацеленное на процессы ранней диагностики и прогнозирования, а также, благодаря доступности метода, обладающее значительными перспективами трансляции полученных данных в рутинную клиническую практику.

В настоящее время в нашей стране мало работ, посвященных проблеме изучения функционального состояния САС с применением метода оценки бета-адренореактивности эритроцитов при ХСН, и практически отсутствуют исследования по оценке адренореактивности при ХСН на фоне перенесенного ИМ. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось выявление ассоциации бета-адренореактивности эритроцитов с прогрессированием ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов (80% из них мужчины) через 6 мес. после перенесенного ИМ, имеющих ХСН I-III ФК согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA, 1964). Наличие тиреотоксикоза, онкологических заболеваний, психических расстройств, аутоиммунных заболеваний, терминальной почечной и печеночной недостаточности, острых или обострения хронических инфекционных заболеваний, деком-

пенсации сахарного диабета, клапанных пороков сердца, а также ХСН IV ФК (по NYHA) являлось критерием исключения пациентов из исследования.

Сбор первичной информации об особенностях клинического течения острого периода ИМ производился на основании карт первичной регистрации информационно-аналитической системы “Регистр острого инфаркта миокарда” Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии ТНИМЦ). Также в ходе исследования анализировались амбулаторные карты пациентов, истории болезни и выписки из них.

Средний возраст больных на момент включения в исследование составил $57,0 \pm 11,5$ лет в мужской когорте ($n=40$) и $72,1 \pm 10,2$ года — в женской ($n=10$), таким образом, мужчины были значительно моложе женщин ($p < 0,001$, $t = -3,79$). Диагноз ХСН выставлялся в соответствии с Российскими и Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению сердечной недостаточности [1, 2]. Клиническое состояние пациентов, помимо определения ФК ХСН, оценивалось с помощью Шкалы оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС, в модификации В. Ю. Мареева). Кроме этого, анализировалось качество жизни пациентов на основании Европейского опросника оценки качества жизни — EQ-5D-3L, а также терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование.

Всем пациентам на момент включения в исследование с целью определения активности САС проводился анализ бета-адренореактивности по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием адреноблокатора с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ АГАТ. Данный метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов в присутствии β -адреноблокатора. Эритроциты человека подвергаются гемолизу, степень которого определяется по величине оптической плотности надосадочной жидкости. В опытную пробу добавляют раствор β -адреноблокатора, который связывается с β -рецепторами клеточной мембраны, снижая степень гемолиза. Величину оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы выражают в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы. Единицы процентов принимают за условные единицы (усл. ед.) показателя β -АРМ. За норму в исследовании были приняты установленные авторами данного экспресс-метода Стрюк Р. И. и Длуской И. Г. (2003) границы величины β -АРМ от 2 до 20 усл. ед. Величина β -АРМ > 20 усл. ед. указывала на сниженную адренореактивность, отражающую уменьшение количества адренорецепторов на мембране эритроцитов.

Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение 6 мес., по истечении которых прово-

дился анализ конечной точки (прогрессирование ХСН). Прогрессирование сердечной недостаточности оценивалось на основании увеличения ФК ХСН.

Работа выполнялась в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и была одобрена локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с помощью программ Statistica 10 и демо-версии SPSS 20.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Анализ номинальных данных выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было < 5 . Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, соответствующие нормальному закону распределения, представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Критерий Стьюдента использовался в случае нормального распределения изучаемых величин и равенстве дисперсий. Количественные данные, не соответствующие нормальному закону распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, $Me(Q25;75)$. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках в случае распределения, отличного от нормального, использовался U -критерий Манна-Уитни. ROC-анализ с построением характеристической кривой и расчетом AUC (площади под кривой), а также расчет отношения шансов (ОШ) производился для определения и характеристики ассоциаций между изучаемыми факторами. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости).

Результаты

Согласно критериям включения, все пациенты, перенесшие ИМ и включенные в исследование, имели ХСН. В структуре ХСН распределение пациентов в зависимости от ФК выглядело следующим образом: ФК I — 23 пациента (46%), ФК II — 19 пациентов (38%), ФК III — 8 пациентов (16%).

При анализе перенесенного ИМ было выявлено, что у подавляющего большинства пациентов диагностировался ИМ с зубцом Q (72%, $n=36$) и ИМ с подъемом сегмента ST (88%, $n=44$). В основном индексный ИМ характеризовался типичной клинической картиной (94%, $n=47$). В 62% случаев ($n=31$) имело место осложненное течение заболевания. При этом почти каждый второй пациент (42%, $n=21$) на момент

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от характера течения ХСН

Показатель	Группа 1 (прогрессирование ХСН -) n=37	Группа 2 (прогрессирование ХСН +) n=13	p-value
Возраст, Ме (Q25;Q75), годы	59,0 (48,5;63,5)	70,0 (49,0;78,0)	0,093
Муж/Жен, n (%)	29 (78,4)/8 (21,6)	11 (84,6)/2 (15,4)	0,99
Оценка по ШОКС, Ме (Q25;Q75), баллы	2,0 (2,0;4,0)	5,0 (3,0;7,0)	0,006
Оценка по EQ-5D-3L, Ме (Q25;Q75), баллы	3,0 (2,0;4,0)	4,0 (3,0;5,0)	0,134
Курение в анамнезе, n (%)	9 (24,3)	3 (23,1)	0,99
Характеристика перенесенного ИМ:			
ИМ с зубцом Q, n (%)	28 (75,6)	8 (61,5)	0,462
ИМ с подъемом ST, n (%)	34 (91,9)	10 (76,9)	0,257
Осложненное течение, n (%)	25 (67,6)	6 (46,2)	0,171
Данные коронароангиографии на момент ИМ:			
Стеноз ≥ 50% в одной КА, n (%)	3 (8,1)	4 (30,8)	0,065
Многососудистое поражение (стеноз ≥ 50% в двух и более КА), n (%)	29 (78,4)	7 (53,8)	0,149
Данные ЭхоКГ на момент ИМ:			
ФВ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), %	58,0 (51,3;63,0)	56,0 (44,5;61,5)	0,256
ИММ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), мм	98,0 (89,8;115,0)	112,5 (99,8;119,5)	0,043
Конечный систолический объем, Ме (Q25;Q75), мл	45,0 (35,0;60,8)	53,0 (43,5;81,0)	0,123
Конечный диастолический объем, Ме (Q25;Q75), мл	110,5 (87,5;125,0)	110,0 (105,0;161,5)	0,230
Е/А, Ме (Q25;Q75), усл. ед.	0,84 (0,74;1,19)	0,81 (0,71;1,26)	0,658
Наличие фоновой патологии:			
Гипертоническая болезнь, n (%)	31 (83,8)	11 (84,6)	0,99
Ожирение, n (%)	9 (24,3)	6 (46,2)	0,140
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (13,5)	1 (7,7)	0,99

Сокращения: EQ-5D-3L — европейский опросник оценки качества жизни, ИМ — инфаркт миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния больного ХСН, ЭхоКГ — эхокардиография, Ме (Q25;Q75) — медиана и интерквартильный размах, p-value — достигнутый уровень значимости различий.

Таблица 2

Анализ терапии пациентов по группам на момент включения в исследование

Показатель	Группа 1 (прогрессирование ХСН -) n=37	Группа 2 (прогрессирование ХСН +) n=13	p-value
β-адреноблокаторы, n (%)	32 (86,5)	11 (84,6)	0,99
иАПФ, n (%)	20 (54,1)	11 (84,6)	0,095
БРА, n (%)	5 (13,5)	1 (7,7)	0,99
Диуретики, n (%)	6 (16,2)	5 (38,5)	0,09
АМК, n (%)	3 (8,1)	2 (15,4)	0,595

Сокращения: АМК — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, p-value — достигнутый уровень значимости различий.

развития ИМ уже имел в анамнезе ИБС, стаж которой в 24% случаев (n=12) составлял >5 лет.

В 26% (n=13) случаев у пациентов в течение 6-месячного периода наблюдения диагностировалось прогрессирование ХСН. Все пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде. В первую группу вошли 37 пациентов со стабильным течением ХСН (группа 1); во вторую

группу — 13 пациентов с прогрессированием ХСН после перенесенного ИМ (группа 2) (табл. 1).

Согласно полученным данным, клиническое состояние, оцениваемое по данным ШОКС, у пациентов второй группы было более тяжелым: количество баллов — 5 (3,0;7,0), что в 2,5 раза превышало аналогичный показатель среди пациентов первой группы (2 (2,0;4,0) балла; p=0,006). Вместе с тем, уровень качества жизни существенно не различался

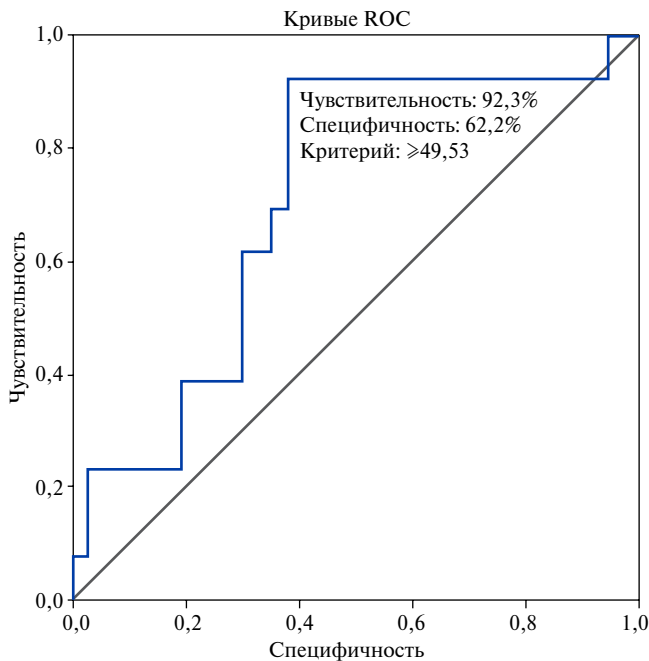


Рис. 1. Чувствительность и специфичность значений концентрации β -АРМ в стратификации риска прогрессирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМ (ROC-анализ).

в исследуемых группах ($p=0,1$). Кроме этого, клиническая картина ИМ, развитие осложнений в остром периоде заболевания, степень выраженности коронарного атеросклероза, а также наличие фоновой патологии значимо не различались между группами со стабильным течением сердечной недостаточности и прогрессирующей ХСН ($p>0,05$). По основным показателям структурно-функционального состояния левого желудочка группы также статистически значимо не различались. Вместе с тем, необходимо отметить, что значения индекса массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии были несколько выше у пациентов второй группы ($p=0,043$), при этом по наличию гипертрофии левого желудочка группы были сопоставимы.

При анализе терапии на момент включения пациентов в исследование не было выявлено статистически значимых различий по частоте приема тех или иных групп препаратов в исследуемых группах. Так, основные классы лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, такие как β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов назначались одинаково часто в обеих группах при наличии показаний и отсутствии противопоказаний к их применению. Потребность в диуретической терапии была несколько выше в группе больных с прогрессирующей ХСН (16,2% и 38,5%), однако из-за небольшой численности групп, различия статистической значимости не достигали ($p=0,09$) (табл. 2).

Анализ бета-адренореактивности на момент включения пациентов в исследование показал, что у пациентов группы 2 уровень показателя β -АРМ составил 58,8 (50,9;78,0) усл. ед., что значительно превышало аналогичный показатель у пациентов группы 1 (46,8 (38,0;66,3) усл. ед., ($p=0,025$). Вместе с тем, в обеих исследуемых группах показатель β -АРМ существенно превышал условную принятую норму в 20 усл. ед.

Для выявления ассоциативных связей между уровнем бета-адренореактивности и вероятностью прогрессирования ХСН после перенесенного ИМ, и оценки возможности использования величины β -АРМ для стратификации риска прогрессирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМ, был проведен ROC-анализ с определением площади под кривой, которая составила 0,71 при $p=0,025$ (95% доверительный интервал (ДИ) 0,55-0,87). При анализе характеристик ROC-кривой, установлено, что уровень показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. можно рассматривать в качестве маркера прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ, при чувствительности — 92,3% и специфичности — 62,2%; (рис. 1).

При анализе уровней показателя β -АРМ в исследуемых группах было установлено, что значения β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. наблюдались в 37,8% случаев ($n=14$) в группе со стабильным течением ХСН, в то время как аналогичные значения показателя β -АРМ в группе пациентов с прогрессирующим ХСН были диагностированы значительно чаще — в 76,9% случаев ($n=10$). Таким образом, используя расчет отношения шансов, было установлено, что уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. ассоциирован более чем с пятикратным увеличением риска прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28-23,37; $p=0,024$).

Обсуждение

Общее положение о том, что увеличение количества катехоламинов сопровождается десенситизацией адренорецепторов клеточных мембран, многократно подтверждается данными клинических и экспериментальных исследований при различных состояниях. Количество работ по изучению функционального состояния САС при ХСН сравнительно невелико, но результаты данных исследований отражают достоверное превышение средних величин показателя бета-адренореактивности у больных ХСН в сравнении с пациентами без ХСН, а также характерное повышение величины данного показателя у пациентов с более тяжелым течением ХСН [4, 12, 14]. Кроме того, в исследованиях, выполненных ранее, авторы приходят к выводу, что величина β -адренорецепции клеточных мембран может иметь диагностическое значение для оценки тяжести течения ХСН и, в совокупности с клиническими показателями, являться

критерием индивидуальной реакции организма в условиях процесса адаптации во время активации САС [15]. Все это может служить косвенным подтверждением теории о том, что адренореактивность эритроцитов в определенной мере отражает общую адренореактивность организма и может быть экстраполирована на него [11].

Наше исследование также подтверждает гипотезу, что величина показателя β -АРМ значимо связана с клиническим течением ХСН у больных, перенесших ИМ. В нашей работе показано, что для пациентов с прогрессированием ХСН после перенесенного ИМ характерно снижение адренореактивности (повышение величины показателя β -АРМ), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований у больных без ИМ в анамнезе [14, 15]. В настоящем исследовании впервые установлена величина показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед., которая может быть рассмотрена в качестве маркера прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Заключение

У больных ХСН, перенесших ИМ, наблюдается снижение адренореактивности мембран эритроцитов, что проявляется увеличением показателя β -АРМ выше условной принятой нормы в 20 усл. ед. При этом, при прогрессирующей ХСН β -АРМ значительно увеличивается по сравнению со стабильным течением заболевания.

Установлена “точка отсечения” показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед., которая позволяет предсказывать прогрессирование ХСН с чувствительностью — 92,3% и специфичностью — 62,2%. Уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. ассоциирован более чем с пятикратным увеличением риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, перенесших ИМ (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28–23,37; $p=0,024$).

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

Литература/References

1. 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. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Working Group on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;141(1):7-81. (In Russ.) Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;141(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
3. Beggs SAS, McDonagh TA, Gardner RS. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Medicine*. 2018;46(10):594-600. doi:10.1016/j.mpmed.2018.07.006.
4. Malkova MI, Bulashova OV, Khazova EV. Specification of adrenoactivity of an organism with adrenoactivity of cell membrane in cardiovascular pathology. *Practical medicine*. 2013;3(13):20-3. (In Russ.) Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина*. 2013;3(13):20-3.
5. Garganeva AA, Kuzheleva EA, Aleksandrenko VA. Population study of long term outcomes of acute myocardial infarction in Tomsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;11(1):27-30. (In Russ.) Гарганеева А.А., Кузелева Е.А., Александренко В.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске. *Российский кардиологический журнал*. 2017;11(1):27-30. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-27-30.
6. Zhang DY, Anderson AS. The Sympathetic Nervous System and Heart Failure. *Cardiology Clinics*. 2014;32(1):33-45. doi:10.1016/j.ccl.2013.09.010.
7. de Lucia C, Piedepalumbo M, Paolisso G, et al. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019;108:29-33. doi:10.1016/j.biocel.2019.01.004.
8. Johnson JO. Autonomic Nervous System: Physiology. Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition). 2019:137-75. ISBN: 978-1-4377-1679-5.
9. Brahmabhatt Darshan H, Cowie Martin R. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*. 2018;46(10):587-93. doi:10.1016/j.mpmed.2018.07.004.
10. Antoine S, Vaidya G, Imam H, et al. Pathophysiologic Mechanisms in Heart Failure: Role of the Sympathetic Nervous System. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017;353(1):27-30. doi:10.1016/j.amjms.2016.06.016.
11. Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoactivity and cardiovascular system. M: Medicine, 2003. p. 160. (In Russ.) Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина, 2003. с. 160. ISBN: 5-225-04337-2.
12. Khazova EV, Bulashova OV, Oslopov VN, et al. The value of determining the adrenoactivity of the organism and polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor gene in the development of myocardial remodeling in patients with chronic heart failure. *Heart failure*. 2013;1(75):34-9. (In Russ.) Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. и др. Значение определения адренореактивности организма и полиморфизмов гена β_2 -адренорецептора в развитии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2013;1(75):34-9.
13. Horga JF, Gisbert J, De Augustin JC, et al. A beta-2-adrenergic receptor activates adenylate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2000;3:223-8. doi:10.1006/bcmd.2000.0299.
14. Bulashova OV, Oslopov VN, Khazova EV, et al. Adrenoactivity in patients with chronic heart failure. *Practical medicine*. 2011;4(52):72-4. (In Russ.) Булашова О.В., Ослопов В.Н., Хазова Е.В. и др. Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2011;4(52):72-4.
15. Gazizyanova VM, Bulashova OV, Nasybullina AA, et al. Cardiopulmonary syndrome and adrenoactivity of an organism. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(6):864-9. (In Russ.) Газизянова В.М., Булашова О.В., Насыбуллина А.А. и др. Кардиопульмональный синдром и адренореактивность организма. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(6):864-9. doi:10.17750/KMJ2016-864.

Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Горячева О. Г., Козиолова Н. А.

Цель. Определить особенности формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Материал и методы. В условиях многопрофильного стационара в течение года было обследовано 160 больных, которые были разделены на 2 группы: первую группу составили 100 больных с типичными симптомами и специфическими признаками ХСН, страдающие ВИЧ-инфекцией; вторую — 60 больных с верифицированной ХСН по данным эхокардиографии и концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) без ВИЧ-инфекции.

Результаты. У ВИЧ-инфицированных больных была статистически значимо ниже фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), меньшая частота и выраженность диастолической дисфункции левого желудочка, выше индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ниже NT-proBNP. У больных ВИЧ-инфекцией были выявлены обратные средней степени зависимости статистически значимые связи ФВ ЛЖ ($r=-0,43$; $p=0,015$), E/e' ($r=-0,32$; $p=0,045$), ИММЛЖ ($r=-0,46$; $p=0,002$), высокой степени зависимости NT-proBNP ($r=-0,54$; $p<0,001$) с количеством CD4-T-лимфоцитов в 1 мм^3 при наличии симптомов и признаков ХСН и увеличении NT-proBNP $>125 \text{ пг/мл}$. В группе больных с ВИЧ-инфекцией была статистически значимо более высокая частота встречаемости курения, хронического алкоголизма, наркопотребления, хронического вирусного гепатита С и цирроза печени, особенно проявляющихся гепато- и спленомегалией в сочетании с асцитом и синдромом цитолиза, хронического панкреатита, пневмонии и воспалительных заболеваний, сопровождающихся более высокими показателями скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка, более низкого уровня гемоглобина. Частота применения всех групп препаратов для лечения ХСН у больных ВИЧ-инфекцией была статистически значимо ниже, чем у больных без ВИЧ-инфекции, за исключением спиронолактона. Больные ВИЧ-инфекцией статистически чаще применяли препараты для лечения полиморбидной патологии.

Заключение. Распространенность ХСН у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией, оцененная на основании клинической симптоматики и увеличения NT-proBNP $>125 \text{ пг/мл}$ составила 54%, на основании снижения ФВ ЛЖ $<50\%$ — 32%. Клиническая картина больных ВИЧ-инфекцией характеризуется полиморфизмом симптомов, в том числе типичных для ХСН, при нормальном

уровне NT-proBNP, за счет высокой частоты поли- и коморбидной патологии, сопутствующей терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вирус иммунодефицита человека.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава 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.

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

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 09.01.2020

Рецензия получена 19.01.2020

Принята к публикации 19.01.2020



Для цитирования: Горячева О. Г., Козиолова Н. А. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3706
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3706

Heart failure in human immunodeficiency virus-infected patients

Goryacheva O. G., Koziołova N. A.

Aim. To determine the features of heart failure (HF) development in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Material and methods. In a general hospital, 160 patients were examined during the year. All of them were divided into 2 groups: group 1 ($n=100$) — HIV-infected patients with specific clinical picture of HF; group 2 ($n=60$) — patients without HIV infection and with HF verified by echocardiography and concentration of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

Results. In comparison with group 2, HIV-infected patients had the following statistically significant differences: lower left ventricular ejection fraction (LVEF), lower prevalence and severity of left ventricle diastolic dysfunction, higher LV mass index (LVMI), and lower NT-proBNP. HIV-infected patients had statistically significant moderate inverse relationship of LVEF ($r=-0,43$; $p=0,015$), E/e' ($r=-0,32$; $p=0,045$), LVMI ($r=-0,46$; $p=0,002$) and strong relationship of NT-proBNP ($r=-0,54$; $p<0,001$)

with CD4 T-lymphocyte count in 1 мм^3 in the presence of HF symptoms and signs and an increase in NT-proBNP over 125 pg/ml . In group 1, there was a significantly higher prevalence of smoking, chronic alcoholism, drug use, chronic hepatitis C and cirrhosis (especially manifested by hepatomegaly and splenomegaly in combination with ascites and hepatic cytolysis), chronic pancreatitis, pneumonia and inflammatory diseases accompanied by higher erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration, and lower hemoglobin level. HIV-infected patients were statistically less likely to use all groups of drugs for HF treatment, with the exception of spironolactone, and more likely to use drugs for multimorbidity treatment.

Conclusion. The HF prevalence in hospitalized HIV-infected patients, estimated on the basis of symptoms and NT-proBNP increase $>125 \text{ pg/ml}$, was 54%; on the basis of LVEF decrease $<50\%$ — 32%. The clinical picture of HIV-infected patients is characterized by various symptoms, including those typical for HF

with normal NT-proBNP level, due to the high prevalence of comorbidities and concurrent medication.

Key words: heart failure, human immunodeficiency virus.

Relationships and Activities: not.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Goryacheva O. G. ORCID: 0000-0002-3336-228X, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186.

Received: 09.01.2020 **Revision Received:** 19.01.2020 **Accepted:** 19.01.2020

For citation: Goryacheva O. G., Koziolova N. A. Heart failure in human immunodeficiency virus-infected patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3706 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3706

Поражение сердца у ВИЧ-инфицированных больных является частой патологией в клинической практике. Ряд исследователей выделяют отдельную форму патологии сердца при ВИЧ-инфекции — ВИЧ-ассоциированную кардиомиопатию, связанную с прямым повреждающим действием ВИЧ-инфекции на миокард, сопровождающимся апоптозом кардиомиоцитов и фибробластов [1]. Поражение сердца при ВИЧ-инфекции имеет многофакторный патогенез, характеризующийся не только прямым повреждающим действием, но и влиянием вторичной инфекции, приводящей к развитию мио-, пери- и эндокардитов, применением антиретровирусной терапии, обладающей кардиотоксическим действием [2, 3].

Закономерности формирования ХСН, ее фенотипов, типа дисфункции сердца у ВИЧ-инфицированных больных мало изучены, эффективность тради-

ционной терапии ХСН не исследовалась, выбор антиретровирусного лечения при недостаточности кровообращения не определен. Так, по некоторым данным у 8% ВИЧ-инфицированных возникает поражение миокарда с выраженной дилатацией полостей и значительным снижением сократительной функции сердца [2]. Вероятность развития сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) у ВИЧ-инфицированных больных наступает на 10 лет раньше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [4]. На фоне антиретровирусной терапии формируется ранняя диастолическая дисфункция (ДД) сердца за счет стимуляции миокардиального фиброза [3].

Таким образом, в представленном исследовании была предпринята попытка выявить особенности формирования ХСН у ВИЧ-инфицированных боль-

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей, отражающих течение и тяжесть ХСН, по группам обследуемых (n=160)

Показатель	Первая группа (ХСН с ВИЧ-инфекцией, n=100)	Вторая группа (ХСН, n=60)	p
ШОКС, баллы	5,89 [3,22; 5,12]	6,33 [3,98; 6,38]	0,128
ТШХ, м	437,2±126,9	372,4±41,2	<0,001
Средний ФК ХСН	2,3 [1,4; 3,2]	2,5 [1,8; 3,5]	0,128
ЧСС в покое, уд./мин	86,76±16,27	78,75±11,53	0,001
ЧСС в покое >70 уд./мин, абс./%	76/76,0	36/60,0	0,050
ФВ ЛЖ, %	56,0±11,1	65,3±15,7	<0,001
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	68/68,0	45/75,0	0,447
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	26/26,0	10/16,7	0,242
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	6/6,0	5/8,3	0,809
Е/А	1,26 [1,0; 1,62]	1,11 [0,86; 1,68]	0,089
Е/е' среднее	11,8 [4,5; 17,3]	15,0 [10,5; 19,3]	<0,001
Е/е' среднее >14, абс./%	24/24,0	41/68,3	<0,001
IVRT ЛЖ, мс	94,0±35,7	92,7±18,9	0,682
Наличие ДД ЛЖ, абс./%	40/40,0	41/68,3	0,002
Объем левого предсердия/ППТ, мл/м ²	29,21 [24,11; 38,06]	25,12 [15,41; 34,03]	0,106
Объем левого предсердия/ППТ >34 мл/м ²	36/36,0	11/20,0	0,051
ИММЛЖ, г/м ²	132,2 [96,5; 151,0]	109,2 [78,6; 118,5]	<0,001
ИММЛЖ >110 г/м ² у мужчин, >95 г/м ² у женщин	88/88,0	28/46,7	<0,001
NT-proBNP в крови, пг/мл	159,1 [49,9; 539,7]	234,6 [187,1; 558,6]	<0,001
NT-proBNP в крови >125 пг/мл, абс./%	54/54,0	60/100,0	<0,001

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ППТ — площадь поверхности тела, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Сравнительная характеристика анамнестических показателей по группам обследуемых (n=160)

Показатель	Первая группа (ХСН с ВИЧ-инфекцией, n=100)	Вторая группа (ХСН, n=60)	p
Возраст, лет	36,0±6,3	54,0±8,6	<0,001
Пол, м/ж, абс./%	63/37 (63/37)	16/44 (27/73)	<0,001/<0,001
Курение, абс./%	67/67,0	16/26,7	<0,001
Хронический алкоголизм, абс./%	46/46,0	0/0	<0,001
Наркопотребление в анамнезе, абс./%	87/87,0	0/0	<0,001
ГБ, абс./%	28/28,0	52/86,7	<0,001
ИБС, абс./%	2/2,0	21/35,0	<0,001
ИМ в анамнезе, абс./%	1/1,0	9/15,0	<0,001
Сахарный диабет 2 типа, абс./%	8/8,0	10/16,7	0,156
Фибрилляция предсердий, абс./%	2/2,0	7/11,7	0,027
Желудочковые нарушения ритма, абс./%	30/30,0	15/25,0	0,618
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	4/4,0	5/8,3	0,426
АКШ, ЧКВ в анамнезе, абс./%	0/0	5/8,3	0,014
Хронический вирусный гепатит С, абс./%	83/83,0	1/1,7	<0,001
Цирроз печени, абс./%	46/46,0	1/1,7	<0,001
Хронический панкреатит, абс./%	31/31,0	4/6,7	0,001
Инфекционный эндокардит в анамнезе, абс./%	4/4,0	0/0	0,297
Пневмония, абс./%	18/18,0	3/5,0	0,035
Воспалительные заболевания, абс./%	11/11,0	0/0	0,020
Тромбозмболические осложнения (в анамнезе, острый период), абс./%	8/8,0	2/3,3	0,400
Деформирующий остеоартрит, абс./%	0/0	10/16,7	<0,001

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ных с целью дальнейшего изучения проблемы и определения выбора терапии ХСН и специфического лечения.

Цель настоящего исследования — определить особенности формирования ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы

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

В условиях многопрофильного стационара в течение года было обследовано 160 больных, которые были разделены на 2 группы: первую группу составили 100 больных с типичными симптомами и специфическими признаками ХСН, страдающие ВИЧ-инфекцией; вторую — 60 больных с верифицированной ХСН по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) без ВИЧ-инфекции. Критерии включения в исследования были следующие: наличие типич-

ных симптомов и специфических признаков стабильной ХСН, наличии верифицированной ВИЧ-инфекции для первой группы, наличие типичных симптомов и специфических признаков стабильной ХСН, подтвержденной данными ЭхоКГ и увеличением NT-proBNP >125 пг/мл — для второй группы. Критериями не включения в исследование считались: острый коронарный синдром давностью <3 мес.; острая или декомпенсированная ХСН; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе давностью <3 мес.; онкологические заболевания в активной стадии; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Оценка функционального класса (ФК) ХСН проводилась по шкале оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева (ШОКС) и тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ).

ЭхоКГ проводилась на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США) согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии. Фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) определяли по методу Simpson. Сохраненной ФВ ЛЖ считали 50% и более, промежуточной — от 40 до 49%, сниженной — <40%. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей по группам обследуемых (n=160)

Показатель	Первая группа (ХСН с ВИЧ-инфекцией, n=100)	Вторая группа (ХСН, n=60)	p
ИМТ, кг/м ²	20,8±4,0	28,1±6,3	<0,001
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	10/10,0	21/33,3	<0,001
Уровень САД, мм рт.ст.	128,4±19,5	124,9±14,5	0,159
Уровень ДАД, мм рт.ст.	79,1±15,0	85,2±7,4	0,004
Асцит, абс./%	12/12,0	1/1,7	0,044
Гепатомегалия, абс./%	66/66,0	19/31,7	<0,001
Спленомегалия, абс./%	32/32,0	1/1,7	<0,001
Гемоглобин, г/л	118,4 [101,7; 138,4]	129,8 [113,9; 149,0]	0,005
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,1 [4,3; 6,8]	5,4 [4,8; 8,3]	0,128
Холестерин общий, ммоль/л	5,1 [3,6; 6,5]	5,7 [2,8; 7,1]	0,098
CD4-Т-лимфоциты, клеток/мм ³	150 [43; 300]	-	-
Уровень На плазмы крови, ммоль/л	141,8±6,5	139,4±8,4	0,074
Уровень К плазмы крови, ммоль/л	4,0 [3,6; 4,5]	4,2 [3,8; 4,6]	0,541
Общий билирубин, мкмоль/л	11,0 [10,0; 16,0]	14,5 [9,6; 18,1]	0,726
АЛТ, МЕ/л	31,0 [20,1; 60,4]	22,4 [18,5; 24,3]	0,018
АСТ, МЕ/л	44,5 [30,3; 75,0]	25,8 [19,6; 31,9]	0,008
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	86,4 [66,2; 107,1]	79,1 [55,4; 101,3]	0,084
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	84,3±32,0	77,6±18,1	0,028
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ² , абс./%	18/18,0	8/13,3	0,580
СОЭ, мм/ч	32,2 [25,3; 59,0]	18,6 [15,3; 34,8]	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	34,0 [12,1; 96,2]	4,8 [3,7; 9,8]	<0,001

Сокращения: АЛТ — аланин-аминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

Уровень NT-proBNP определяли в плазме крови с использованием набора реактивов “Вектор Бест” (Россия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 13.0. Анализ вида распределения проведен с помощью методов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены в виде средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений при нормальном распределении ($M \pm SD$), медианы, нижнего и верхнего квартилей — при ненормальном распределении (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака и частота выявления признака в процентах (%). Для статистического анализа полученных данных при нормальном распределении использовались методы параметрической статистики — t-критерий Стьюдента, для качественных показателей — критерий χ^2 . При ненормальном распределении для сравнения количественных и качественных показателей применялись

непараметрические критерии: критерий Уилкоксона и критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, соответственно. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали $p < 0,05$. Корреляционный анализ взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты

В таблице 1 представлены диагностические критерии и характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН по группам обследуемых.

Учитывая сопоставимость групп по выраженности клинических проявлений, объективная оценка наличия и частоты встречаемости ХСН у больных ВИЧ-инфекцией была проведена на основании увеличения NT-proBNP >125 пг/мл и составила 54%, на основании снижения ФВ ЛЖ $<50\%$ по данным ЭхоКГ — 32%, наличия ДД ЛЖ — 40%, сочетания ДД ЛЖ с увеличением индексируемого объема левого предсердия >34 мл/м² и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >110 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин — 87%, с учетом увеличения NT-proBNP >125 пг/мл и/или ФВ ЛЖ $<50\%$ и/или ДД ЛЖ и структурными изменениями сердца — 98%.

Таблица 4

Сравнительная структура терапии ХСН и коморбидной патологии по группам обследуемых (n=160)

Группа лекарственных препаратов (абс./%)	Первая группа (ХСН с ВИЧ-инфекцией, n=100)	Вторая группа (ХСН, n=60)	p
Ингибиторы АПФ	25/25,0	36/60,0	<0,001
АРА	5/5,0	21/35,0	<0,001
Диуретики (петлевые и/или тиазидные)	14/14,0	17/28,3	0,044
Бета-адреноблокаторы	10/10,0	44/73,3	<0,001
Спинолактон	25/25,0	6/10,0	0,025
Дигоксин	0/0	3/5,0	0,014
Антикоагулянты	2/2,0	3/5,0	0,558
Антиагреганты	0/0	36/60,0	<0,001
Статины	1/1,0	12/20,0	<0,001
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин)	2/2,0	21/35,0	<0,001
Сахароснижающие препараты	2/2,0	3/5,0	0,558
Антибиотики	73/73,0	6/10,0	<0,001
НПВС	48/48,0	12/20,0	0,002
Флуконазол	11/11,0	0/0	0,020
Препараты железа	11/11,0	0/0	0,020
Ингибиторы протонной помпы	23/23,0	5/8,3	0,032

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ингибиторы АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

У ВИЧ-инфицированных больных была статистически значимо ниже ФВ ЛЖ, менее выражена ДД ЛЖ, выше ИММЛЖ, ниже NT-proBNP. У больных ВИЧ-инфекцией при проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены обратные, средней степени зависимости, статистически значимые связи ФВ ЛЖ ($r=-0,43$; $p=0,015$), E/e' ($r=-0,32$; $p=0,045$), ИММЛЖ ($r=-0,46$; $p=0,002$), высокой степени зависимости NT-proBNP ($r=-0,54$; $p<0,001$) с количеством CD4-T-лимфоцитов в 1 мм³ при наличии симптомов и признаком ХСН и увеличении NT-proBNP >125 пг/мл.

Анамнестическая характеристика показателей по группам больных представлена в таблице 2.

Клинико-лабораторная характеристика показателей по группам больных представлена в таблице 3.

Статистически значимая более высокая частота встречаемости в группе больных с ВИЧ-инфекцией курения, хронического алкоголизма, наркопотребления, хронического вирусного гепатита С и цирроза печени, особенно, проявляющихся гепато- и спленомегалией в сочетании с асцитом и синдромом цитолита, хронического панкреатита, пневмонии и воспалительных заболеваний, сопровождающихся более высокими показателями скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка, более низкого уровня гемоглобина в крови были связаны с полиморфизмом клинических симптомов, в том числе типичных для ХСН, таких как одышка, сердцебиение, слабость, утомляемость, задержка жидкости, увеличение печени. Пациенты ХСН без ВИЧ-инфекции были

старше, преимущественно женщины, чаще имели в анамнезе гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляцию предсердий и, соответственно, чаще принимали препараты для лечения данной патологии. Больные ВИЧ-инфекцией имели более низкий индекс массы тела.

В таблице 4 представлена структура терапии ХСН и коморбидной патологии по группам обследованных больных.

Частота применения всех групп препаратов для лечения ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией была статистически значимо ниже, чем у больных без ВИЧ-инфекции, за исключением спинолактона, который в большей степени у ВИЧ-инфицированных больных применялся с целью лечения асцита.

Больные ВИЧ-инфекцией статистически чаще применяли препараты для лечения полиморбидной патологии, такие как антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, флуконазол, препараты железа, ингибиторы протонной помпы.

Лишь 19% ВИЧ-инфицированных больных принимали антиретровирусную терапию.

Ограничениями проведенного исследования являются малая выборка больных с ВИЧ-инфекцией и значительная гетерогенность этой группы по концентрации NT-proBNP в крови. В исследовании не оценивались ранние маркеры повреждения миокарда (галектин-3, sST2, микро-рибонуклеиновая кислота-27), которые могли бы подтвердить наличие ХСН у боль-

ных с нормальным уровнем NT-proBNP. В исследование включались пациенты с острой воспалительной патологией (пневмония, острые воспалительные заболевания), которые могли быть причиной не верифицированных миокардитов, сопровождающихся преходящей сердечной недостаточностью.

Обсуждение

Распространенность ХСН у ВИЧ-инфицированных лиц неизвестна. В нашем исследовании частота встречаемости ХСН у ВИЧ-инфицированных, оцененная на основании наличия клинической симптоматики и увеличения NT-proBNP >125 пг/мл, составила 54%. По данным Alvi RM, et al. распространенность ХСН у ВИЧ-инфицированных составила 16,8% [5]. Более низкий показатель частоты встречаемости ХСН, возможно, был связан с тем, что 90% больных в исследовании получали антиретровирусную терапию, 62% из них — с хорошим эффектом. Следовательно, при таком лечении подавлялось иммуно-опосредованное повреждение кардиомиоцитов и фибробластов. Авторы выявили, что увеличению концентрации NT-proBNP у ВИЧ-инфицированных больных связано с потреблением кокаина, со снижением ФВ ЛЖ, с увеличением ФК ХСН и значительным снижением количества CD4-Т-лимфоцитов в 1 мм³. Нами также были получены статистически значимые взаимосвязи ФВ ЛЖ и NT-proBNP с количества CD4-Т-лимфоцитов в 1 мм³.

Вопрос о частоте различных изменений ФВ ЛЖ у ВИЧ-инфицированных больных носит дискуссионный характер. В нашем исследовании лишь 6% больных ХСН на фоне ВИЧ-инфекции имели ФВ ЛЖ <40%, 26% — от 40 до 49%, 68% — >50%. По европейским данным, среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, чаще встречается ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (40%), в 30% — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, в 15% — ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, в 15% — диагноз ХСН сомнителен [6]. Отличие частоты встречаемости различных фенотипов ХСН у ВИЧ-инфицированных в нашем исследовании можно объяснить “гипердиагностикой” ХСН при нормальной концентрации NT-proBNP, но при использовании более ранних и точных биомаркеров повреждения миокарда, таких как галектин-3 или sST2, диагноз ХСН был бы подтвержден у каждого третьего больного с нормальным уровнем миокардиального стресса [7]. Есть исследования, которые согласуются с нашими данными оценки ФВ ЛЖ у ВИЧ-инфицированных больных. Так, по данным Chaudhary S, et al., кардиомегалия со снижением сократительной функции ЛЖ регистрировалась лишь у 8 из 73 ВИЧ-инфицированных больных, у 52,1% выявлены структурные изменения левых отделов сердца, при этом увеличение NT-proBNP было обнаружено только у 26,7% [8].

Анализ результатов нашего исследования показал, что в диагностике ХСН у ВИЧ-инфицированных

больных имеются определенные трудности, которые связаны с высокой частотой коморбидной и полиморбидной патологии, обуславливающей, с одной стороны, наличие типичных для недостаточности кровообращения симптомов и признаков, не связанных с ХСН, в другой стороны, влияющей на течение ХСН в плане как увеличения, так и снижения концентрации натрийуретических пептидов [9]. Так по данным Wagnew F, et al. анемия встречается у 22,3% (95% доверительный интервал: 18,5-26,0%) ВИЧ-инфицированных, проявляющая клинически появлением одышки и тахикардии без подтверждения диагноза ХСН [10]. В исследовании Christensen S, et al. распространенность гепатита В (5,9% vs 0,3%, $p < 0,001$) и гепатита С (8,8% vs 0,3%, $p < 0,001$) у ВИЧ-инфицированных, сопровождающихся гепатомегалией, а при развитии цирроза — асцитом и спленомегалией, была статистически значимо выше в сравнении с группой больных без ВИЧ-инфекции [11].

Наличие висцерального ожирения, аутоиммунного гипотиреоза, высокая частота приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов для подавления застоя при циррозе у ВИЧ-инфицированных больных может привести к снижению концентрации натрийуретических пептидов, даже при наличии ХСН [12]. Прием некоторых противовирусных препаратов, таких как тилорон, который относится к низкомолекулярным синтетическим индукторам интерферона и стимулирует образование в организме интерферонов бета, гамма, альфа, лямбда, обеспечивает подавление миокардиального стресса, оцененного по концентрации NT-proBNP [13].

Применение антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных, особенно, в высокодозовом режиме в дебюте лечения, усугубляет миокардиальную дисфункцию, при длительном применении приводит к фиброзу миокарда и тяжелой ХСН с высоким уровнем NT-proBNP [14].

Учитывая полиморфизм клинической симптоматики и высокую полиморбидность больных ВИЧ-инфекцией, Scherzer R, et al. разделили больных в зависимости от уровня повышения биомаркеров на 3 кластера с определенным фенотипом повреждения миокарда [15]. Кластер 1 (n=143) характеризовался самым низким уровнем таких маркеров, как NT-proBNP, С-реактивный белок, sST2 и других. В кластере 2 было найдено преимущественное повышение sST2, NT-proBNP и рогового фактора дифференцировки 15 (кардиальный фенотип). Кластер 3 отличался более высокими значениями С-реактивного белка, интерлейкина-6 и D-димера (воспалительный фенотип). Такой подход деления больных ВИЧ-инфекцией на кластеры позволил авторам показать многогранность патогенетических механизмов и форм ХСН. Воспалительный фенотип был связан с увеличением риска развития ДД ЛЖ на 51%

и 3,3-кратным риском смертельных исходов в течение 7 лет, кардиальный фенотип ассоциировался с увеличением риска развития легочной гипертензии на 67% и 3,1-кратным риском общей смертности.

Таким образом, изучение проблемы развития ХСН у ВИЧ-инфицированных продемонстрировало, что многие аспекты, касающиеся распространенности, диагностики, выбора терапии, практически не исследованы, имеющие данные носят противоречивый характер. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении в целях улучшения качества жизни и прогноза больных с ВИЧ-инфекцией.

Заключение

Распространенность ХСН у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией, оцененная на осно-

вании клинической симптоматики и увеличения NT-proBNP >125 пг/мл составила 54%, снижения ФВ ЛЖ <50% по данным ЭхоКГ — 32%. Клиническая картина больных ВИЧ-инфекцией характеризуется полиморфизмом симптомов, в том числе типичных для ХСН при нормальном уровне NT-proBNP, за счет высокой частоты поли- и коморбидной патологии, сопутствующей терапии. Частота применения всех групп препаратов для лечения ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией была статистически значимо ниже, чем у больных без ВИЧ-инфекции, за исключением спиронолактона. Частота применения антиретровирусной терапии составила 19%.

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

Литература/References

1. 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.0000000000000513.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Alvi RM, Zanni MV, Neilan AM, et al. Amino-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Among Patients Living With Both Human Immunodeficiency Virus and Heart Failure. *Clin Infect Dis*. 2019. doi:10.1093/cid/ciz958.
6. Feinstein M, Benjamin LA, Curroer JS. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation*. 2019;139:00-00: doi:10.1161/CIR.0000000000000695.
7. Wang CH, Yang NI, Liu MH, et al. Estimating systemic fibrosis by combining galectin-3 and ST2 provides powerful risk stratification value for patients after acute decompensated heart failure. *Cardiol J*. 2016;23(5):563-72. doi:10.5603/CJ.a2016.0053.
8. Chaudhary S, Apurva, Sawlani KK, et al. A Study of Cardiovascular Abnormalities in HIV Positive Patients in a Tertiary Care Hospital in Northern India. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(12):24-9.
9. Langebeek N, Kooij KW, Wit FW, et al. Impact of comorbidity and ageing on health-related quality of life in HIV-positive and HIV-negative individuals. *AIDS*. 2017;31(10):1471-81. doi:10.1097/QAD.0000000000001511.
10. Wagnon F, Eshetie S, Alebel A, et al. Burden of anemia and its association with HAART in HIV infected children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1032. doi:10.1186/s12879-019-4656-1.
11. Christensen S, Wolf E, Altevors J, Diaz-Cuervo H. Comorbidities and costs in HIV patients: A retrospective claims database analysis in Germany. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224279. doi:10.1371/journal.pone.0224279.
12. Srinivasa S, Fitch KV, Wong K, et al. RAAS Activation Is Associated With Visceral Adiposity and Insulin Resistance Among HIV-infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2873-82. doi:10.1210/jc.2015-1461.
13. Budnevsky AV, Shurupova AD, Kravchenko AY, Tokmachev RE. Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure. *Ter Arkh*. 2019;91(3):36-41. (In Russ.) Будневский А.В., Шурупова А.Д., Кравченко А.Я., Токмачев Р.Е. Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):36-41. doi:10.26442/00403660.2019.03.000111.
14. Gingo MR, Zhang Y, Ghebrehawariat KB, et al. Elevated NT-pro-brain natriuretic peptide level is independently associated with all-cause mortality in HIV-infected women in the early and recent HAART eras in the Women's Interagency HIV Study cohort. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123389. doi:10.1371/journal.pone.0123389.
15. Scherzer R, Shah SJ, Secemsky E, et al. Association of Biomarker Clusters With Cardiac Phenotypes and Mortality in Patients With HIV Infection. *Circ Heart Fail*. 2018;11(4):e004312. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004312.

Взаимосвязь удлиненного интервала PR электрокардиограммы с отдаленной выживаемостью пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Гизатулина Т. П., Малишевский Л. М., Дьячков С. М.

Цель. Оценить связь удлиненного интервала PR (≥ 200 мс) с отдаленной выживаемостью пациентов на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материал и методы. Было обследовано 85 пациентов (средний возраст $55,1 \pm 9,9$ года; 81,2% мужчин) со II-IV функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA. Средний срок наблюдения составил $34,0 \pm 21,2$ мес. Пациенты с PR < 200 мс ($n=52$) составили I группу, при PR ≥ 200 мс ($n=33$) — II группу. Затем пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от ширины QRS: ≥ 150 мс ($n=33$ в I группе и $n=14$ во II группе, соответственно) < 150 мс ($n=19$ в I группе и $n=19$ во II группе, соответственно).

Результаты. У пациентов II группы чаще выявлялся инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе ($p=0,005$), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была ниже ($p=0,032$). При проведении мультивариантного анализа наличие ИМ (ОШ 3,217; ДИ 95% 1,188–8,712; $p=0,022$) и величина ФВЛЖ (ОШ 0,869; ДИ 95% 0,780–0,968; $p=0,011$) имели значимую связь с удлинением интервала PR ≥ 200 мс. Выживаемость пациентов I группы составила 59,6%, пациентов II группы — 18,2% (Log-rank test $p<0,001$). По данным регрессии Кокса исходный конечно-систолический объем левого желудочка (ЛЖ) (ОШ 1,012; 95% ДИ 1,006–1,017; $p<0,001$), ИМ ниже-диафрагмальной локализации (ОШ 1,690; 95% ДИ 1,131–2,527; $p=0,011$) и интервал PR ≥ 200 мс (ОШ 2,179; 95% ДИ 1,213–3,915; $p=0,009$) были связаны со смертностью в отдаленном периоде наблюдения. У пациентов с PR ≥ 200 мс выживаемость была низкой, независимо от ширины комплекса QRS, и составила 21,4% у пациентов с QRS ≥ 150 мс и 15,8% у пациентов с QRS < 150 мс (Log-rank test $p=0,698$). При PR < 200 мс выживаемость пациентов с QRS ≥ 150 мс составила 72,7%, у пациентов с QRS < 150 мс — 36,8% (Log-rank test $p=0,031$).

Заключение. У пациентов с ХСН удлинение интервала PR ≥ 200 мс ассоциируется с увеличением смертности в отдаленном периоде наблюдения. Наиболее высокие показатели выживаемости отмечены у пациентов с PR < 200 мс и QRS ≥ 150 мс. У пациентов с QRS ≥ 150 мс наличие PR ≥ 200 мс следует учитывать в качестве дополнительного критерия при отборе на СРТ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, АВ-блокада I степени.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Солдатова А. М.* — к.м.н., н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5389-0973, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант, ORCID: 0000-0002-0246-9131, Гизатулина Т. П. — д.м.н., зав. отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4472-8821, Малишевский Л. М. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1025-3728, Дьячков С. М. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID 0000-0002-3238-3259.

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

АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия в сочетании с функцией кардиовертера-дефибрилятора, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 23.05.2019

Рецензия получена 05.07.2019

Принята к публикации 22.08.2019



Для цитирования: Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Гизатулина Т. П., Малишевский Л. М., Дьячков С. М. Взаимосвязь удлиненного интервала PR электрокардиограммы с отдаленной выживаемостью пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3348
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3348

The relationship of the prolonged PR interval with the long-term survival in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy

Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gizatulina T. P., Malishevsky L. M., Dyachkov S. M.

Aim. To assess the relationship between the prolonged PR interval (≥ 200 ms) and the long-term survival of patients undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and methods. A total of 85 patients (mean age — $55,1 \pm 9,9$ years; men — 81,2%) with NYHA class II-IV heart failure (HF) were examined. The mean follow-up was $34,0 \pm 21,2$ months. Patients with PR < 200 ms ($n=52$) made up group I, with PR ≥ 200 ms ($n=33$) — group II. Then the patients were divided into subgroups depending on the QRS duration: ≥ 150 ms ($n=33$ in group I and $n=14$ in group II, respectively) < 150 ms ($n=19$ in group I and $n=19$ in group II, respectively).

Results. In patients of group II, a history of myocardial infarction (MI) was more often registered ($p=0,005$), left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower ($p=0,032$). In a multivariate analysis, MI (OR 3,217; CI 95% 1,188–8,712; $p=0,022$) and LVEF value (OR 0,869; CI 95% 0,780–0,968; $p=0,011$) had a significant relationship with the PR interval prolongation (≥ 200 ms). The survival of patients of group I was 59,6%, group II — 18,2% (Log-rank test $p<0,001$). According to Cox regression model, the initial left ventricle end-systolic volume (OR 1,012; 95% CI 1,006–1,017; $p<0,001$), inferior wall MI (OR 1,690; 95% CI 1,131–2,527; $p=0,011$) and PR interval ≥ 200 ms (OR 2,179; 95% CI 1,213–3,915; $p=0,009$) were associated with long-term

mortality. In patients with $PR \geq 200$ ms, survival rate was low, regardless of the QRS duration (21,4% in patients with $QRS \geq 150$ ms, 15,8% in patients with $QRS < 150$ ms; Log-rank test $p=0,698$). In patients with $PR < 200$ ms, the survival rate of patients with $QRS \geq 150$ ms was 72,7%, and for patients with $QRS < 150$ ms — 36,8% (Log-rank test $p=0,031$).

Conclusion. In HF patients, PR interval prolongation (≥ 200 ms) is associated with long-term mortality increase. The highest survival rates were observed in patients with $PR < 200$ ms and $QRS \geq 150$ ms. In patients with $QRS \geq 150$ ms, the presence of $PR \geq 200$ ms should be considered as an additional criterion for CRT.

Key words: cardiac resynchronization therapy, heart failure, first-degree AV block.

Relationships and Activities: not.

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

Soldatova A. M. ORCID: 0000-0001-5389-0973, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-0246-9131, Gizatulina T. P. ORCID: 0000-0003-4472-8821, Malishevsky L. M. ORCID: 0000-0002-1025-3728, Dyachkov S. M. ORCID: 0000-0002-3238-3259.

Received: 23.05.2019 **Revision Received:** 05.07.2019 **Accepted:** 22.08.2019

For citation: Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gizatulina T. P., Malishevsky L. M., Dyachkov S. M. The relationship of the prolonged PR interval with the long-term survival in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3348
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3348

Согласно действующим рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), основными критериями отбора на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) являются длительность $QRS \geq 150$ мс и наличие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [1]. Однако использование этих критериев в реальной клинической практике неоднократно подвергалось сомнению. Результаты индивидуального метаанализа, включившего основные исследования, на основе которых были изменены рекомендации по отбору больных на СРТ, показали, что ширина комплекса QRS, но не его морфология, являлась единственным значимым электрокардиографическим критерием, влияющим на смертность на фоне СРТ [2]. Было продемонстрировано, что не у всех пациентов с широким QRS СРТ будет одинаково эффективной [3], в связи с чем поиск дополнительных электрокардиографических критериев отбора представляется актуальной задачей.

В недавних исследованиях была показана связь атриовентрикулярной (АВ) блокады I степени, проявляющейся на электрокардиограмме (ЭКГ) удлинением интервала $PR > 200$ мс, с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острой и ХСН, пациентов с ишемической болезнью сердца, а также среди лиц в общей популяции [4–6].

Связь АВ-блокады I степени с эффектом СРТ на снижение смертности остается малоизученной.

Цель исследования — оценить связь удлинённого интервала $PR (\geq 200$ мс) с отдаленной выживаемостью пациентов на фоне СРТ, в т. ч. в группах с различной шириной комплекса QRS.

Материал и методы

В Тюменском кардиологическом научном центре с 2003 г. ведется “Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии”. После проведения ретроспективного анализа ЭКГ, выполненных до имплантации устройств для СРТ, из регистра было отобрано 85 пациентов (81,2% мужчин, 18,8% женщин; средний возраст $55,1 \pm 9,9$ года). В исследо-

вание включались пациенты с синусовым ритмом (71,7%), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) (21,2%), а также с постоянной ФП после проведения радиочастотной абляции АВ-соединения (7,1%). В исследование не включались пациенты, у которых отсутствовала возможность для полноценного анализа исходной ЭКГ с оценкой интервала PR. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У всех пациентов имплантация устройств для СРТ проводилась при наличии следующих критериев: ширина комплекса $QRS \geq 120$ мс, II–IV функциональный класс (ФК) ХСН по классификации NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [1]. Средний срок наблюдения составил $34,0 \pm 21,2$ мес.

Всем пациентам были имплантированы устройства для СРТ, в 64,7% случаев СРТ в сочетании с функцией кардиовертера-дефибрилятора (СРТ-Д). Обследование пациентов проводилось перед имплантацией кардиостимулятора, через 1, 3 мес. и каждые последующие 6 мес. после имплантации. Проводилось клиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ проводилась на аппарате фирмы Philips (IE-33, США). Измерение объемов камер сердца и ФВЛЖ проводилось при помощи двухмерного режима по методу Симпсон. На каждом плановом визите под контролем ЭхоКГ в соответствии с локальной клинической практикой проводился подбор предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой задержек.

Электрокардиография проводилась на аппарате Поли-Спектр 8/Е (Нейрософт, Россия) на скорости записи 50 мм/сек, оценка проводилась двумя независимыми специалистами. В зависимости от длины интервала PR исходной ЭКГ пациенты были разделены на две группы: I группа с нормальной длиной интервала PR (< 200 мс; $n=52$) и II группа с удлинением интервала $PR \geq 200$ мс ($n=33$). Затем пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от ширины QRS: ≥ 150 мс (33 человека в I группе и 14 чело-

Таблица 1

Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов (n=85)

Признак	I группа (PR <200 мс) n=52	II группа (PR ≥200 мс) n=33	p
Возраст (лет)	54,9±9,4	55,4±10,9	0,817
Пол (муж, %)	75,0	90,9	0,067
Ишемическая КМП (%)	48,1	60,6	0,598
ИМ в анамнезе (%)	21,2	42,4	0,023
Локализация ИМ: передне-перегородочный нижне-диафрагмальный	7,7 13,5	15,2 27,3	0,040
Ритм: синусовый пароксизмальная форма ФП постоянная форма ФП	78,8 13,5 7,7	60,6 33,3 6,1	0,055
РЧА АВ соединения	7,7	6,1	0,956
ФК ХСН по NYHA (%): II III IV	46,1 40,4 13,5	34,3 54,5 21,2	0,101
Блокада левой ножки пучка Гиса (%)	65,4	54,5	0,318
QRS (мс)	157,9±33,7	159,5±30,9	0,821
P (мс)	124,5±15,9	127,4±20,3	0,541
СРТ-Д (%)	65,4	63,6	0,869
Тест 6-минутной ходьбы (м)	305,6±104,7	260,5±111,9	0,072
ФВЛЖ (%)	31,7±7,6	28,1±4,6	0,032
КДОЛЖ (мл)	241,3±70,6	261,3±61,0	0,185
КСОЛЖ (мл)	167,6±59,3	189,6±52,0	0,084
Митральная регургитация (%): отсутствует незначительная умеренная выраженная	3,8 22,2 61,5 13,5	- 15,2 78,8 6,0	0,738
Длина интервала PR, мс	168,3±19,5	222,3±21,2	<0,001
Стимуляционная АВ-задержка	121,6±16,8	123,2±12,9	0,706

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ИМ — инфаркт миокарда, КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСОЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, СРТ-Д — комбинированная система для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора, РЧА — радиочастотная абляция, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, ФП — фибрилляция предсердий.

век во II группе, соответственно) <150 мс (19 в I группе и 19 во II группе, соответственно). В группах оценивалась выживаемость пациентов на фоне СРТ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась по методу Колмогорова-Смирнова. Все показатели имели нормальное распределение и были представлены как $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. При анализе качественных данных был использован показатель Хи-квадрат. При сравнении количественных данных был использован t-критерий Стьюдента, в случае нормального распределения, критерий Манна-Уитни в случае ненормального распределения. Для выявления корреляционных связей был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Для выявления незави-

симой связи исследуемых показателей с удлинением интервала PR был использован многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия). Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Мейера. Для оценки влияния клинических и функциональных показателей на выживаемость пациентов была использована регрессия Кокса. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень $p < 0,05$.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие было получено от всех субъектов исследования.

Результаты

У пациентов второй группы чаще выявлялся инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, в том числе ИМ

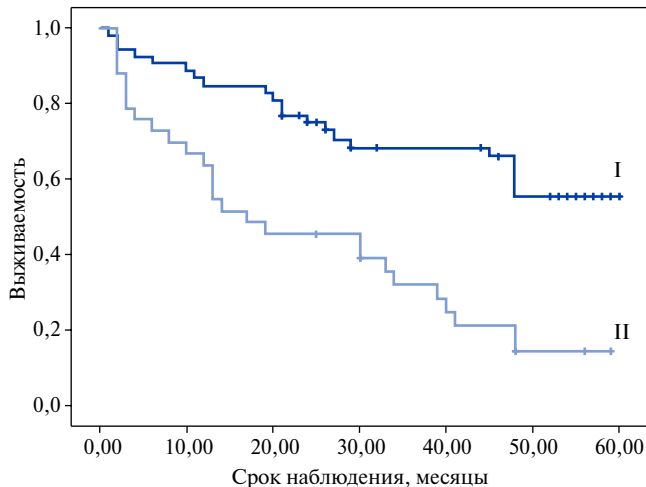


Рис. 1. Выживаемость пациентов в группах в зависимости от длины интервала PR.

Примечание: I — PR < 200 мс (59,6%), II — PR ≥ 200 мс (18,2%), Log Rank $p < 0,001$.

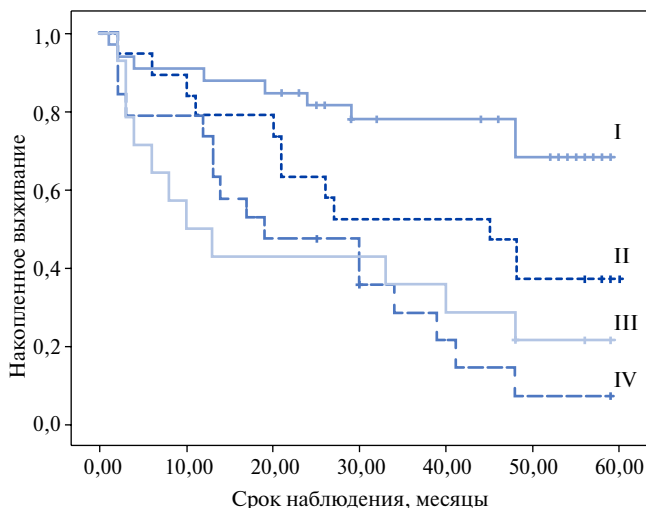


Рис. 2. Выживаемость пациентов в группах в зависимости от ширины комплекса QRS и интервала PR.

Примечание: I — QRS ≥ 150 мс, PR < 200 мс (72,7%); II — QRS < 150 мс, PR < 200 мс (36,8%); III — QRS ≥ 150 мс, PR ≥ 200 мс (21,4%); IV — QRS < 150 мс, PR ≥ 200 мс (15,8%). Log Rank: I vs II $p = 0,031$; III vs IV $p = 0,698$; I vs III $p = 0,001$; I vs IV $p < 0,001$; II vs IV $p = 0,160$.

с ниже-диафрагмальной локализацией, они имели более низкую ФВЛЖ. При проведении многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии наличие ИМ (отношение шансов (ОШ) 3,217; доверительный интервал (ДИ) 95% 1,188-8,712; $p = 0,022$) и величина ФВЛЖ (ОШ 0,869; ДИ 95% 0,780-0,968; $p = 0,011$) имели значимую связь с удлинением интервала PR ≥ 200 мс.

Корреляционный анализ не выявил значимой связи АВ-блокады 1 степени с полом ($r = -0,094$; $p = 0,392$), индексом массы тела ($r = -0,0534$; $p = 0,634$) и объемом левого предсердия ($r = 0,189$; $p = 0,145$), при этом имела тенденция к корреляции с возрастом пациентов ($r = 0,614$; $p = 0,055$).

Выживаемость пациентов I группы составила 59,6%, пациентов II группы — 18,2% (Log-rank test $p < 0,001$). Кривые Каплана-Майера, характеризующие выживаемость пациентов в группах, представлены на рисунке 1.

Для выявления факторов, имеющих связь со смертностью пациентов на фоне СРТ, была проведена регрессия Кокса, в которую вошли следующие показатели: пол, возраст на момент имплантации, основной диагноз, наличие ИМ в анамнезе, локализация ИМ, ФК ХСН по NYHA, PR ≥ 200 мс, QRS ≥ 150 мс, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы левого желудочка (ЛЖ), ФВЛЖ. В результате прямого пошагового отбора в модель вошли три показателя: исходный конечно-систолический объем ЛЖ (ОШ 1,012; 95% ДИ 1,006-1,017; $p < 0,001$), ИМ ниже-диафрагмальной локализации (ОШ 1,690; 95% ДИ 1,131-2,527; $p = 0,011$) и интервал PR ≥ 200 мс (ОШ 2,179; 95% ДИ 1,213-3,915; $p = 0,009$).

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от ширины комплекса QRS было выявлено, что среди пациентов с удлинённым интервалом PR ≥ 200 мс выживаемость была низкой, независимо от ширины комплекса QRS, и составила 21,4% у пациентов с QRS ≥ 150 мс и 15,8% у пациентов с QRS < 150 мс (Log-rank test $p = 0,698$). У пациентов с PR < 200 мс выживаемость пациентов с QRS ≥ 150 мс составила 72,7% против 36,8% у пациентов с QRS < 150 мс (Log-rank test $p = 0,031$) (рис. 2).

Дополнительно для сравнения диагностической значимости электрокардиографических показателей была проведена регрессия Кокса для двух переменных: QRS ≥ 150 мс (ОШ 0,603; 95% ДИ 0,333-1,091; $p = 0,095$) и PR ≥ 200 мс (ОШ 2,847; 95% ДИ 1,571-5,160; $p = 0,001$). Это подтвердило более значимую связь длины интервала PR со смертностью в сравнении с длительностью комплекса QRS.

Обсуждение

Согласно действующим рекомендациям по лечению ХСН, основным методом отбора на СРТ для пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ < 35% является ЭКГ, которая позволяет оценить наличие и выраженность диссинхронии миокарда по электрическим маркерам — длительности и морфологии комплекса QRS [1].

Связь расширенного комплекса QRS ≥ 150 мс и БЛНПГ с лучшим эффектом СРТ на снижение смертности была продемонстрирована в ряде крупных исследований [1]. На основании результатов этих исследований были пересмотрены отечественные и зарубежные рекомендации по лечению ХСН и с 2012г были введены новые критерии отбора в виде величины QRS > 150 мс и БЛНПГ. Однако изменение рекомендаций и появление более строгих критериев не привело к улучшению качества отбора и увеличе-

нию процента пациентов, отвечающих на СРТ, в связи с чем поиск дополнительных критериев отбора представляется актуальной задачей.

Одним из потенциальных дополнительных факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, является наличие АВ-блокады I степени, проявляющееся на ЭКГ удлинением интервала PR ≥ 200 мс. Ранее было показано, что наличие АВ-блокады I степени может приводить к нарушению гемодинамики, развитию митральной регургитации и ФП у пациентов с острой и хронической СН, а также является прогностически неблагоприятным фактором не только у пациентов с ишемической болезнью сердца, но и среди лиц в общей популяции [4, 5]. По результатам Фрэмлингского исследования наличие АВ-блокады I степени в общей популяции ассоциировалось с повышенным риском смерти, развитием ФП, имплантацией кардиостимулятора в течение 20 лет наблюдения [6].

Ширина интервала PR может зависеть от ряда факторов: генетических и анатомических особенностей, массы тела, возраста, пола. Распространенность АВ-блокады I степени среди молодых людей общей популяции (от 20 до 30 лет) составляет 1-2%, среди лиц старше 60 лет — 3-4% [7]. У молодых пациентов развитие АВ-блокады чаще всего обусловлено усилением влияния парасимпатической нервной системы, у пациентов старше 60 лет наличие АВ-блокады чаще обусловлено болезнями сердца, приводящими к фиброзу и склерозу проводящих путей: так, например, замедление предсердно-желудочковой проводимости может наблюдаться при дилатации левого предсердия и развитии в нем фиброзных процессов [4, 7].

Среди пациентов с ХСН с наличием показаний для СРТ частота АВ-блокады I степени существенно выше и может достигать 50% [8].

Среди обследованных нами пациентов АВ-блокада I степени была выявлена у 38,8%. В нашем исследовании группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, а корреляционный анализ не выявил достоверных связей ширины интервала PR с полом, индексом массы тела, размером и объемом левого предсердия, размером ЛЖ, имелась лишь тенденция к связи длины PR с возрастом пациентов на момент имплантации.

Ранее оценивалась связь АВ-блокады I степени с выживаемостью пациентов на фоне СРТ, при этом авторами были получены противоположные результаты. Так, в дополнительном анализе исследования ReTHinQ пациенты с расширением интервала PR > 180 мс имели значимо более выраженное снижение ФК ХСН по NYHA, увеличение ФВЛЖ; при этом следует отметить, что все включенные в исследование пациенты имели QRS ≤ 130 мс [9]. По результатам исследования COMPANION у пациентов с ХСН без учета ширины и морфологии комплекса QRS благо-

приятный исход на фоне СРТ ассоциировался с более продолжительным интервалом PR [8]. При оценке связи интервала PR с отдаленной выживаемостью у пациентов с морфологией QRS отличной от БЛНПГ было показано, что у пациентов с расширенным PR ≥ 230 мс без БЛНПГ применение СРТ ассоциировалось со значимым снижением риска смертности, в то время как у пациентов с PR < 230 мс без БЛНПГ СРТ не снижала риск смерти в сравнении с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора [10]. Ряд исследований не продемонстрировал связи длины интервала PR с выживаемостью пациентов на фоне СРТ [11]. Результаты других исследований подтвердили связь неблагоприятного исхода с удлиненным интервалом PR. Так, по результатам дополнительного анализа исследования CARE-HF наличие АВ-блокады I степени являлось значимым предиктором общей смертности и госпитализации по поводу ХСН [5]. При разделении пациентов на группы в зависимости от наличия БЛНПГ расширение PR ассоциировалось с неблагоприятным исходом только в группе пациентов без БЛНПГ [12]. По результатам наиболее крупного исследования (26451 пациент) расширение PR > 230 мс являлось независимым предиктором неблагоприятного исхода на фоне СРТ; при этом, противоположно результатам других авторов, эта связь была выявлена только у пациентов с БЛНПГ [13]. В исследовании Rickard J, et al. удлинение PR ≥ 200 мс ассоциировалось с неблагоприятным исходом у пациентов с БЛНПГ и являлось более значимым предиктором смертности, чем расширение QRS [14]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН удлинение интервала PR ≥ 200 мс ассоциировалось с достоверно более высокой отдаленной смертностью на фоне СРТ. При разделении пациентов на группы в зависимости от расширения комплекса QRS было выявлено, что при PR ≥ 200 мс выживаемость пациентов была низкой, независимо от ширины QRS. У пациентов с PR < 200 мс ширина QRS имела принципиальное значение. Сочетание PR < 200 мс с расширенным QRS ≥ 150 мс ассоциировалось с достоверно лучшей отдаленной выживаемостью на фоне СРТ. Таким образом, подтверждая результаты Rickard J, et al., в представленном нами исследовании удлинение интервала PR ≥ 200 мс являлось более значимым предиктором смертности, чем ширина QRS.

Увеличение частоты неблагоприятных исходов при удлиненном интервале PR можно объяснить выраженными нарушениями гемодинамики, обусловленными диастолической дисфункцией, проявляющейся сливанием потоков Е и А трансмитрального кровотока, укорочением времени наполнения левого желудочка и развитием диастолической митральной регургитации [15]. Кроме того, по мнению ряда исследователей, удлинение интервала PR связано с более тяжелой сопутствующей патологией и является маркером тяже-

сти заболевания. Так, в нашем исследовании была выявлена значимая связь удлинённого интервала PR с перенесённым ИМ и более низкой ФВЛЖ, а по результатам регрессии Кокса PR ≥ 200 мс, ИМ нижне-диафрагмальной локализации в анамнезе и исходный конечно-систолический объём ЛЖ имели значимую связь с отдалённой смертностью на фоне СРТ. Важно отметить, что асинергия базальных и средних сегментов задне-перегородочной, задней, нижней стенок ЛЖ ассоциируется с повреждением атриовентрикулярного узла и/или основного ствола пучка Гиса, что с высокой долей вероятности может приводить к возникновению АВ-блокады разной степени, БЛНПГ либо ее ветвей (чаще задне-медиальной ветви). Следовательно, расширение комплекса QRS в сочетании с удлинённым интервалом PR, вероятно, было обусловлено именно ишемическими повреждениями после перенесённого ИМ.

При включении в модель регрессии Кокса двух показателей, длины интервала PR и ширины QRS, последний не показал значимой связи с отдалённой выживаемостью, что может свидетельствовать о более значимой роли диастолических нарушений, связанных с замедлением атриовентрикулярного проведения, до начала СРТ, в сравнении с нарушением систолической функции ЛЖ, обусловленной внутри- и межжелудочковой диссинхронией миокарда.

Литература/References

1. Mareev VJu, Ageev FT, Arutjunov GP, et al. National guidelines OSSH, RCS and RNMOT for diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Journal of heart failure. 2013;14;7(81):379-472. (In Russ.) Мареёв В.Ю., Ареёв Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14;7(81):379-472.
2. Cleland JGF, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. European heart journal. 2013;34(46):3547-56. doi:10.1093/eurheartj/ehd290.
3. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS Duration or QRS Morphology What Really Matters in Cardiac Resynchronization Therapy? Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(9):1104-17. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.039.
4. Nikolaidou T, Ghosh JM, Clark AL. Outcomes related to first-degree atrioventricular block and therapeutic implications in patients with heart failure. JACC: Clinical Electrophysiology. 2016 Apr 1;2(2):181-92. doi:10.1016/j.jacep.2016.02.012.
5. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, et al.; CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the CARE-HF trial. Eur J Heart Fail. 2009;11:699-705. doi:10.1093/eurjhf/hfp074.
6. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. Jama. 2009;301(24):2571-7. doi:10.1001/jama.2009.888.
7. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, et al. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2016 Feb 15;heartjnl-2015. doi:10.1136/heartjnl-2015-308956.
8. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, et al. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring

Ограничения исследования. Проведённое исследование является одноцентровым, ретроспективным и включает небольшое количество пациентов. Нами не оценивалось влияние СРТ на клинические и функциональные показатели, а также не оценивался ответ на СРТ в группах в зависимости от наличия АВ-блокады I степени. Неясным также остается возможное влияние оптимизации параметров работы устройств для СРТ, в частности величины предсердно-желудочковой задержки, на выживаемость пациентов с различной величиной интервала PR.

Заключение

1. У пациентов с ХСН удлинение интервала PR ≥ 200 мс ассоциируется со значимым увеличением смертности в отдалённом периоде наблюдения, независимо от длительности комплекса QRS.

2. Наиболее высокие показатели выживаемости на фоне СРТ отмечены у пациентов с нормальной продолжительностью интервала PR (< 200 мс) и длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс.

3. У пациентов с QRS ≥ 150 мс наличие АВ-блокады I степени следует учитывать в качестве дополнительного критерия при отборе на СРТ.

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

- atrioventricular synchrony: An analysis from the COMPANION Trial. Heart Rhythm. 2012;9:34-9. doi:10.1016/j.hrthm.2011.07.038.
9. Joshi NP, Stopped MM, Li J, et al. Impact of baseline PR interval on cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with narrow QRS complexes: an analysis of the ReTHiQ Trial. J Interv Card Electrophysiol. 2015;43:145-9. doi:10.1007/s10840-015-9999-y.
10. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, et al. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:645-51. doi:10.1161/CIRCEP.113.001299.
11. Lee HS, Wu JH, Asirvatham SJ, et al. Effects of atrioventricular conduction delay on the outcome of cardiac resynchronization therapy. J Electrocardiol. 2014;47:930-5. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.07.024.
12. Januszkievicz L, Vegh E, Borgquist R, et al. Prognostic implication of baseline PR interval in cardiac resynchronization therapy recipients. Heart Rhythm. 2015;12:2256-62. doi:10.1016/j.hrthm.2015.06.016.
13. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, et al. Association between a prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization therapy. A report from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 2016;134:1617-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022913.
14. Rickard J, Karim M, Baranowski B, et al. Effect of PR interval prolongation on long-term outcomes in patients with left bundle branch block vs non-left bundle branch block morphologies undergoing cardiac resynchronization therapy. Heart rhythm. 2017 Oct 1;14(10):1523-8. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.028.
15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.

Параметры левожелудочково-артериального сопряжения и их влияние на прогноз у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

Кобалава Ж. Д.¹, Лукина О. И.^{1,2}, Мерай И.^{1,2}, Виллеальде С. В.³

Цель. Изучить параметры левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) их влияние на прогноз у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Материал и методы. Параметры ЛЖАС были оценены с помощью двухмерной эхокардиографии при поступлении у 355 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН). Индекс ЛЖАС рассчитывали как отношение артериального эластанса (Еа) к желудочковому эластансу (Еес). Оптимальным диапазоном считали 0,6-1,2. Параметры энергетики левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали с использованием соответствующих формул. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана значений Еа, Еес и индекса ЛЖАС составили 2,2 (1,7;2,9) мм рт.ст./мл, 1,8 (1,0;3,0) мм рт.ст./мл и 1,32 (0,75;2,21). У 63% пациентов были выявлены нарушения ЛЖАС: у 55% пациентов индекс ЛЖАС составил $>1,2$ (преимущественно пациенты с СН с низкой фракцией выброса ЛЖ (СНнФВ) — 79%), у 8% — $<0,6$ (у всех — СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ)). Нормальный индекс ЛЖАС имели 78, 42 и 1% пациентов с СНсФВ, СН с промежуточной фракцией выброса ЛЖ и СНнФВ. Выявлена взаимосвязь между индексом ЛЖАС и уровнем N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) ($R=0,35$), гематокрита ($R=0,29$), гемоглобина ($R=0,26$), систолического давления в легочной артерии СДЛА ($R=0,18$), размерами левого предсердия ($R=0,32$) и правого желудочка ($R=0,32$).

Через 6 мес. повторная госпитализация с декомпенсацией СН зарегистрирована у 72 (20,3%) пациентов, умерли 42 (11,8%) пациента. Снижение Еа $<2,2$ мм рт.ст./мл, повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) >45 мм рт.ст. увеличивали риск повторных госпитализаций с декомпенсацией СН и смерти от любой причины в 2,5 и 3,7 раза, соответственно.

Заключение. Нарушение ЛЖАС было обнаружено у 63% пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН. Однако с повышенным риском смерти от любой причины и госпитализаций с декомпенсацией СН в течение 6 мес. ассоциировались снижение Еа $<2,2$ мм рт.ст./мл, повышение СДЛА >45 мм рт.ст.

Ключевые слова: левожелудочково-артериальное сопряжение, артериальный эластанс, желудочковый эластанс, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке Программы РУДН "5-100".

¹ФГАО ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва; ²ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва;

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кобалава Ж. Д.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Лукина О. И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-8930-9252, Мерай И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0000-0001-6818-8845, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-7652-2962.

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

ДСН — декомпенсация сердечной недостаточности, КСД — конечно-систолическое давление, ЛЖАС — левожелудочково-артериальное сопряжение, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, Еа — артериальный эластанс, Еес — желудочковый эластанс, NTproBNP — N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида, PE — потенциальная энергия, PVA — область давление объём, SW — внешняя работа левого желудочка, SW/PVA — механическая эффективность работы левого желудочка.

Рукопись получена 27.12.2019

Рецензия получена 02.01.2020

Принята к публикации 09.01.2020



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Лукина О. И., Мерай И., Виллеальде С. В. Параметры левожелудочково-артериального сопряжения и их влияние на прогноз у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3695
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3695

Ventricular-arterial coupling parameters and its prognostic value in patients with decompensated heart failure

Kobalava Zh. D.¹, Lukina O. I.^{1,2}, Meray I.^{1,2}, Villevalde S. V.³

Aim. To assess ventricular-arterial coupling (VAC) parameters and their prognostic value in patients with decompensated heart failure (HF).

Material and methods. VAC parameters were evaluated upon admission using two-dimensional echocardiography in 355 patients hospitalized with decompensated HF. VAC was expressed as the ratio between arterial elastance (Ea) and end-systolic LV elastance (Ees). The optimal VAC range was considered 0,6-1,2. Parameters of left ventricular (LV) efficacy were calcu-

lated using the appropriate formulas. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. The median values of Ea, Ees and VAC were 2,2 (1,7;2,9) mmHg/ml, 1,8 (1,0;3,0) mmHg/ml and 1,32 (0,75;2,21) respectively. In 63% of patients, VAC disorders were detected: 55% of patients had VAC $>1,2$ (predominantly patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF)-79%), 8% of patients had VAC $<0,6$ (all patients with HF with preserved ejection fraction (HFpEF)). Normal VAC was

observed in 78%, 42%, and 1% of patients with HFpEF, HF with mid-range EF and HFrEF, respectively. There was significant correlation between Ea/Ees ratio and levels of NTproBNP ($R=0,35$), hematocrit ($R=-0,29$), hemoglobin ($R=-0,26$), pulmonary artery systolic pressure (PAPs) ($R=0,18$), dimensions of left atrium ($R=0,32$) and right ventricle (RV) ($R=0,32$).

After 6 months, rehospitalization with decompensated HF was recorded in 72 (20,3%) patients, 42 (11,8%) patients died. Ea decrease $<2,2$ mmHg/ml and PAPs increase >45 mmHg increased the risk of rehospitalization with decompensated HF and all-cause mortality 2,5 and 3,7 times, respectively.

Conclusion. Impaired VAC was diagnosed in 63% of patients with decompensated HF. However, the increased risk of all-cause mortality and rehospitalization with decompensated HF over the 6 months was associated with Ea decrease $<2,2$ mmHg/ml and PAPs increase >45 mmHg.

Key words: ventricular-arterial coupling, arterial elastance, ventricular elastance, heart failure.

Relationships and Activities. The study was supported by PFUR Program "5-100".

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²V. V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Kobalava Zh.D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Lukina O.I. ORCID: 0000-0002-8930-9252, Meray I. ORCID: 0000-0001-6818-8845, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962.

Received: 27.12.2019 **Revision Received:** 02.01.2020 **Accepted:** 09.01.2020

For citation: Kobalava Zh.D., Lukina O.I., Meray I., Villevalde S.V. Ventricular-arterial coupling parameters and its prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3695 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3695

Левожелудочно-артериальное сопряжение (ЛЖАС) является одним из основных параметров сердечной и аортальной механики, а также играет важную роль в представлении патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. ЛЖАС отражает, насколько оптимально взаимодействие левого желудочка (ЛЖ) и артериальной системы по передаче объема крови сосудам [1]. Неинвазивно ЛЖАС оценивается путем определения отношения артериального эластанса (Ea) к желудочковому (Ees) [2]. Нормальным считается индекс ЛЖАС в диапазоне 0,6-1,2.

Эластанс показывает, насколько изменится давление в резервуаре при изменении его объема. Ees отражает сократимость ЛЖ и систолическую жесткость ЛЖ [3]. Ea отражает совокупность показателей, характеризующих артериальную нагрузку: периферическое сопротивление, импеданс и системный артериальный комплаинс. При прогрессировании заболевания как Ea, так и Ees могут становиться аномальными, однако отношение Ea/Ees может оставаться в пределах нормальных значений.

Для описания энергетики ЛЖ используются следующие параметры: область давление-объем (pressure-volume area — PVA), внешняя работа ЛЖ (stroke work — SW), потенциальная энергия (potential energy — PE), механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA) (рис. 1).

PVA — это площадь, ограниченная тремя линиями (кривой конечного диастолического давления-объема, линией конечно-систолического отношения давления-объема и систолической частью траектории контура давления-объема). PVA состоит из двух частей: внешней работы ЛЖ по выбросу (площадь в пределах траектории цикла давление-объем) и область треугольной формы, представляющая собой потенциальную энергию, которая накапливается и остается в стенке ЛЖ во время систолы [4].

Лишь при точном соответствии Ees и Ea достигается максимально эффективная работа ЛЖ по перемещению необходимого объема крови против определенного давления.

У пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ (СНнФВ) вследствие снижения сократительной способности ЛЖ наблюдается уменьшение Ees [5]. В результате снижения сердечного выброса и увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и периферического сопротивления регистрируется увеличение Ea. В итоге у данной категории пациентов индекс ЛЖАС увеличивается в три-четыре раза, энергетическая и механическая эффективность работы ЛЖ снижается, и возрастает потенциальная ("неизрасходованная") энергия.

У пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) отмечается более низкий индекс ЛЖАС по сравнению со здоровой популяцией вследствие повышения Ea и Ees примерно на 40% и 50%, соответственно. При этом снижаются адаптационные резервы по увеличению внешней работы ЛЖ при повышении нагрузки [6].

Было показано, что оценка ЛЖАС обладает независимой диагностической и прогностической ценностью и может использоваться для уточнения риска

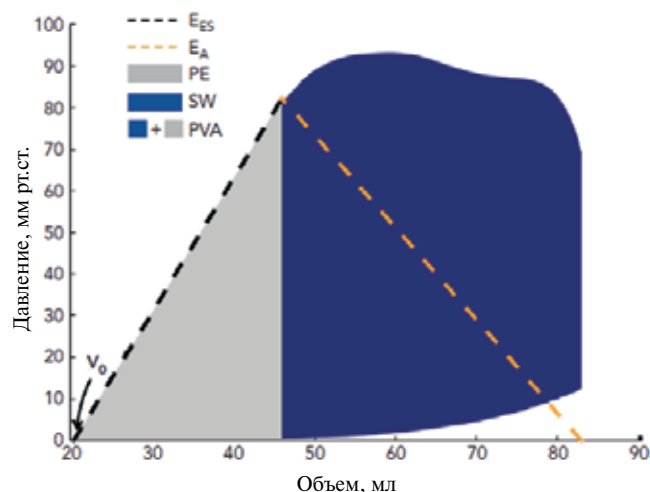


Рис. 1. Анализ петли "давление-объем".

Сокращения: Ees — желудочковый эластанс, Ea — артериальный эластанс, PE — потенциальная энергия, PVA — область давление-объем, SW — внешняя работа ЛЖ [4].

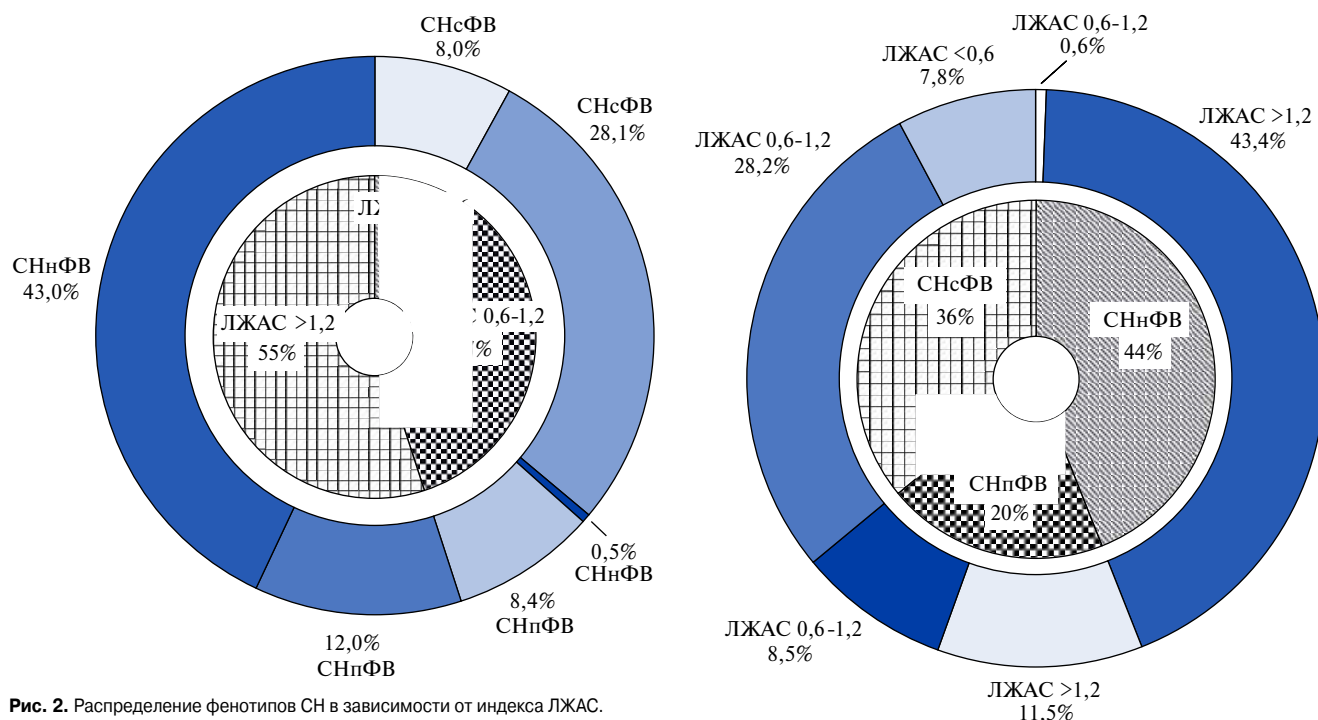


Рис. 2. Распределение фенотипов СН в зависимости от индекса ЛЖАС.

Сокращения: ЛЖАС — левожелудочково-артериальное сопряжение, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

и мониторинга терапевтических вмешательств. Так, в исследовании 41 пациента с перенесенным инфарктом миокарда получена ассоциация индекса ЛЖАС и 5-летней сердечно-сосудистой смертностью ($p=0,019$) [7].

Таким образом, лечение, направленное на улучшение взаимодействия сердца и сосудов, может влиять на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. Так, у 42 пациентов с декомпенсацией СН было отмечено значимое улучшение ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ на фоне терапии [10].

Целью нашего исследования было изучение параметров ЛЖАС и их влияние на прогноз у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью (ДСН).

Материал и методы

В исследование было включено 355 пациентов госпитализированных с ДСН, медиана возраста 75 лет, преобладали мужчины, у большинства наблюдалась артериальная гипертензия в анамнезе, половина перенесла инфаркт миокарда, у каждого четвертого — хроническая болезнь почек в анамнезе и повторные госпитализации в течение 12 мес., медиана N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) составила 3763 пг/мл. Были исключены пациенты с острым коронарным синдромом, терминальной почечной и печеночной недостаточ-

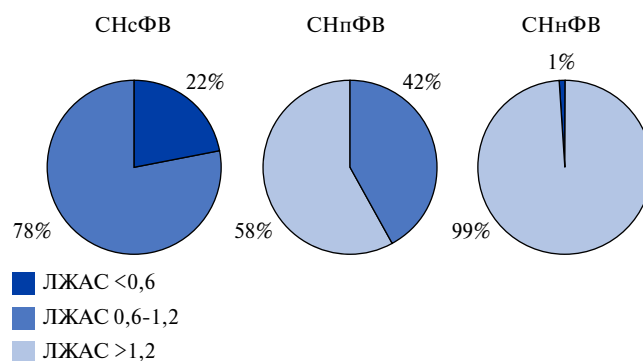


Рис. 3. Распределение индекса ЛЖАС в зависимости от фенотипов СН.

Сокращения: ЛЖАС — левожелудочково-артериальное сопряжение, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

ностью, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, отеком синдромом другой этиологии. Классификация фенотипов СН проводилась в зависимости от фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ): <40% — СНнФВ, 40-49% — СН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ), $\geq 50\%$ — СНсФВ. Среди пациентов с ДСН низкую, промежуточную и сохраненную ФВ ЛЖ имели 44, 20 и 36%, соответственно. Медиана продолжительности госпитализации составила 9 (межквартильный интервал 7;10) дней.

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

Таблица 1

Различия между группами в зависимости от индекса ЛЖАС

Показатель	ЛЖАС 0,5-1,2	ЛЖАС <0,5	ЛЖАС >1,2	p	r
САД, мм рт.ст., (Ме (IQR))	140 (130;160)	145 (130;170) ^{§§}	130 (114;150)**	<0,001	-0,24
САД <110 мм рт.ст., n (%)	11 (8,3)	1 (3,6)	35 (17,9)	0,01	
ЧСС, уд./мин, (Ме (IQR))	86 (74;100)	80 (70;90) [§]	94 (76;115)*	0,0007	0,20
NTproBNP, пг/мл, (Ме (IQR))	2884 (1489;4718)	2801 (929;4458) [§]	4458 (2855;5926)*	0,004	0,35
Гематокрит, (M±SD)	0,38±0,07	0,35±0,09 [§]	0,41±0,07*	0,009	-0,29
ФВ ЛЖ, %, (Ме (IQR))	55 (50;60) ^{††}	69 (68;72) ^{§§§}	33 (25;38)**	<0,001	-0,88
ПЖ, см, (Ме (IQR))	3,0 (2,7;3,5)	3,0 (2,7;3,5) [§]	3,3 (3,0;3,7)**	<0,001	0,32
ЛП, см, (Ме (IQR))	4,5 (4,2;4,9) [†]	4,2 (4,0;4,7) ^{§§§}	4,8 (4,5;5,2)**	<0,001	0,32

Примечания: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой с нормальным (0,6-1,2) индексом ЛЖАС, [†] — $p < 0,05$, ^{††} — $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой со сниженным (<0,6) индексом ЛЖАС, [§] — $p < 0,05$, ^{§§} — $p < 0,01$, ^{§§§} — $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой с повышенным (>1,2) индексом ЛЖАС; Н, р — приведены значения тестовой статистики (Н) при сравнении групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса, достоверными считались различия с уровнем $p < 0,017$.

Сокращения: ЛЖАС — левожелудочково-артериальное сопряжение, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, NTproBNP — N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида.

Оценка эхокардиографических параметров проводилась всем пациентам на аппарате VIVID-7 (General Electric, США).

Индекс ЛЖАС определяли как отношение Ea/Ees . Ees рассчитывали, как отношение конечно-систолического давления (КСД) к конечно-систолическому объему (КСО), а Ea — как отношение КСД к ударному объему (УО). КСД было рассчитано по формуле $0,9 \times$ систолическое артериальное давление (САД).

Рассчитывали параметры, характеризующие энергетику ЛЖ:

Потенциальная энергия (PE) (“неизрасходованная энергия”): $КСД \times КСО / 2 - КДД \times КСО / 4$, где КДД — конечно-диастолическое давление;

Внешняя работа ЛЖ (SW) (“потраченная энергия”): $SW = КСД \times УО$;

Область давление-объем (PVA) (“общая энергия”): $PVA = SW + PE$;

Механическая эффективность работы ЛЖ: SW/PVA .

Через 6 мес. проводилась регистрация неблагоприятных исходов (повторных госпитализаций с ДСН и смерти от любой причины) при структурированном телефонном опросе.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica для Windows (версия 8.0). Вид распределения определяли по критериям Колмогорова-Смирнова и W-критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных параметров в двух разных группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков в двух и трех группах достоверность различий оценивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для оценки диагностической эффективности показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию

Уилкоксона. Значимым считали $p < 0,05$. При сравнении количественных параметров в трех группах использовали критерий Краскела-Уоллиса с меньшим уровнем статистической значимости ($p < 0,017$).

Результаты

У пациентов, госпитализированных с ДСН, медиана значений Ea , Ees и индекса ЛЖАС составила 2,2 (1,7;2,9) мм рт.ст./мл, 1,8 (1,0;3,0) мм рт.ст./мл и 1,32 (0,75;2,21), соответственно.

У 223 (63%) пациентов выявлено нарушение ЛЖАС (значения вне пределов диапазона 0,6-1,2): снижение индекса ЛЖАС <0,6 наблюдалось у 28 (8%) пациентов (все пациенты с СНсФВ), повышение индекса ЛЖАС >1,2 — у 195 (55%) пациентов (среди них 79% пациентов с СНнФВ) (рис. 2).

В группе пациентов с СН индекс ЛЖАС соответствовал нормальному диапазону лишь у 2 (1%) пациентов с СНнФВ, у 30 (22%) с СНпФВ, а среди пациентов с СНсФВ — у 100 (78%) (рис. 3).

При изучении гемодинамических, лабораторных и эхокардиографических (табл. 1) показателей в зависимости от индекса ЛЖАС было выявлено, что пациенты с индексом ЛЖАС >1,2 по сравнению с пациентами двух других групп характеризовались более высокими значениями NT-proBNP, гематокрита, ЧСС, диаметров правого желудочка (ПЖ) и левого предсердия (ЛП), меньшими значениями САД и ФВ ЛЖ.

При сравнении параметров ЛЖАС в зависимости от ФВ ЛЖ выявлено, что пациенты с СНнФВ по сравнению с пациентами с другими фенотипами СН характеризовались наименьшими значениями Ees и наибольшими — индекса ЛЖАС. У пациентов с СНпФВ значения Ees были ниже, а индекса ЛЖАС — выше, чем у больных СНсФВ (рис. 4). Пациенты с различными фенотипами СН (в зависимости от ФВ ЛЖ) не различались по Ea .

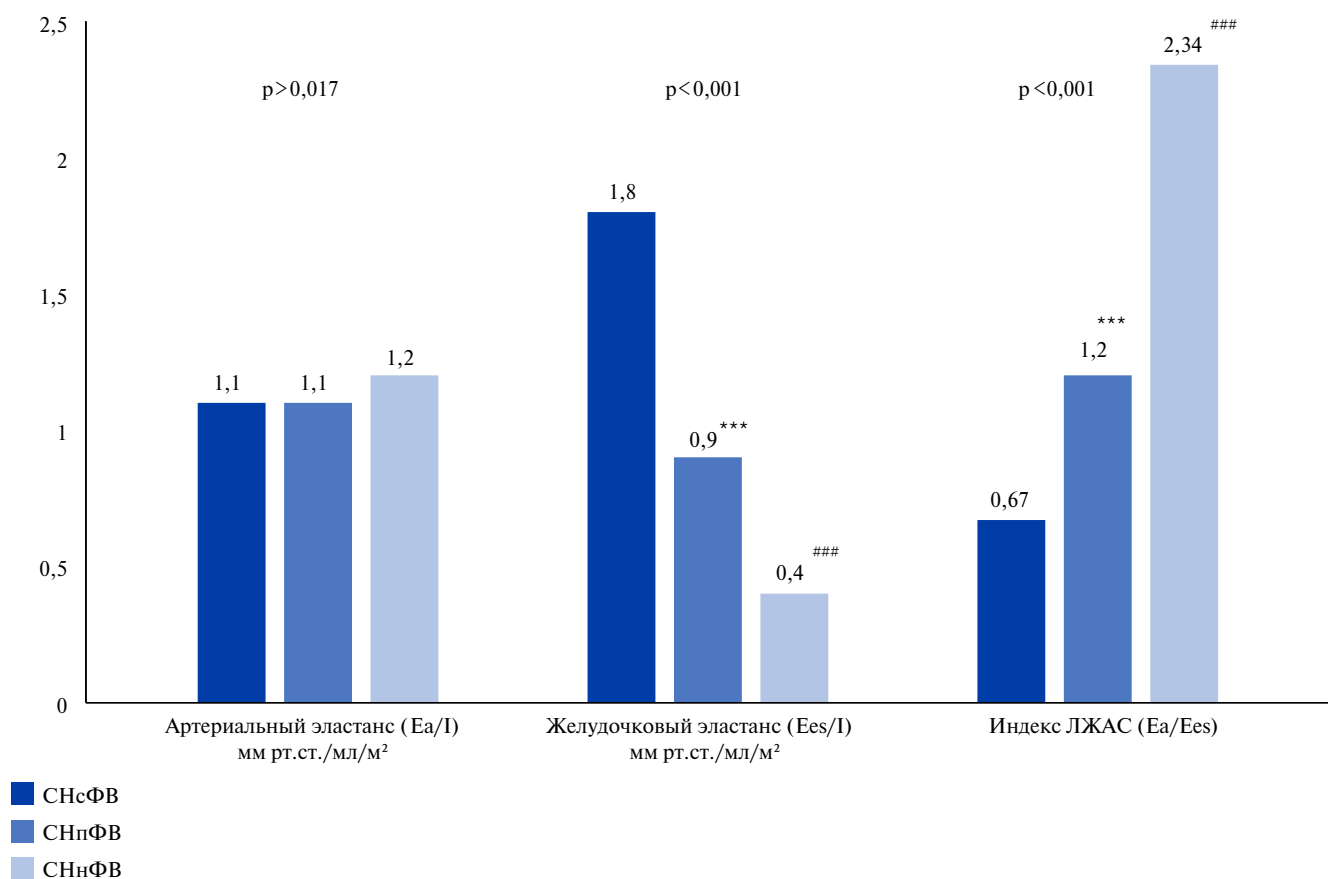


Рис. 4. Характеристика параметров ЛЖАС в зависимости от ФВ ЛЖ.

Примечание: *** — $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой с СНсФВ, ### — $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой с СНпФВ и СНсФВ.

Сокращения: ЛЖАС — левожелудочково-артериальное сопряжение, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

При изучении параметров энергетики ЛЖ (рис. 5) обнаружено, что по мере снижения ФВ ЛЖ наблюдалось увеличение потенциальной энергии, снижение значений внешней работы и механической эффективности работы ЛЖ.

У пациентов с индексом ЛЖАС $>1,2$, $0,6-1,2$ и $<0,6$ медиана продолжительности стационарного лечения составила 10 (8;12), 9 (8;12) и 11 (8;14) дней, соответственно. Не было обнаружено достоверных различий в продолжительности госпитализации у пациентов с различным индексом ЛЖАС. За время госпитализации умерли 1,5% пациентов.

Через 6 мес. умерли 42 (11,8%) пациента. Повторная госпитализация с декомпенсацией СН зарегистрирована у 72 (20,3%) пациентов. По уровню индекса ЛЖАС и параметрам энергетики ЛЖ между пациентами с/без неблагоприятных исходов значимых отличий не обнаружено. Выявлены различия по уровню Еа и Еес: у пациентов с неблагоприятными событиями были ниже оба параметра. Пациенты с неблагоприятными исходами по сравнению с пациентами без неблагоприятных исходов характеризовались более низкими значениями Еа (2,1

(1,7;2,8) vs 2,3 (1,9;3,0) мм рт.ст./мл, $p=0,048$), Еес (1,5 (0,7;2,5) vs 1,9 (1,0;3,1) мм рт.ст./мл ($p=0,03$)), САД (130 (115;150) vs 140 (130;160) мм рт.ст.), более высокими значениями NTproBNP (4687 (3277;6220) vs 3396 (1555;5052) пг/мл) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА) (53 (46;66) vs 45 (34;64) мм рт.ст.), большими размерами ПЖ (3,3 (3,0;3,7) vs 3,0 (2,8;3,5) см).

При многофакторном анализе независимыми предикторами неблагоприятного исхода установлены Еа ($\beta=-0,63$), СДЛА ($\beta=1,02$). С помощью ROC-анализа получены пороговые значения для уровней Еа, СДЛА, указывающих на неблагоприятный прогноз. Снижение Еа $<2,2$ мм рт.ст./мл, повышение СДЛА >45 мм рт.ст. увеличивали риск повторных госпитализаций с ДСН и смерти от любой причины в 2,5 и 3,7 раза, соответственно (табл. 2).

Обсуждение

По данным нашего исследования выявлено, что более половины пациентов, госпитализированных с ДСН, имеют отклонение индекса ЛЖАС: 55% — повышенный, 8% — сниженный индекс ЛЖАС.

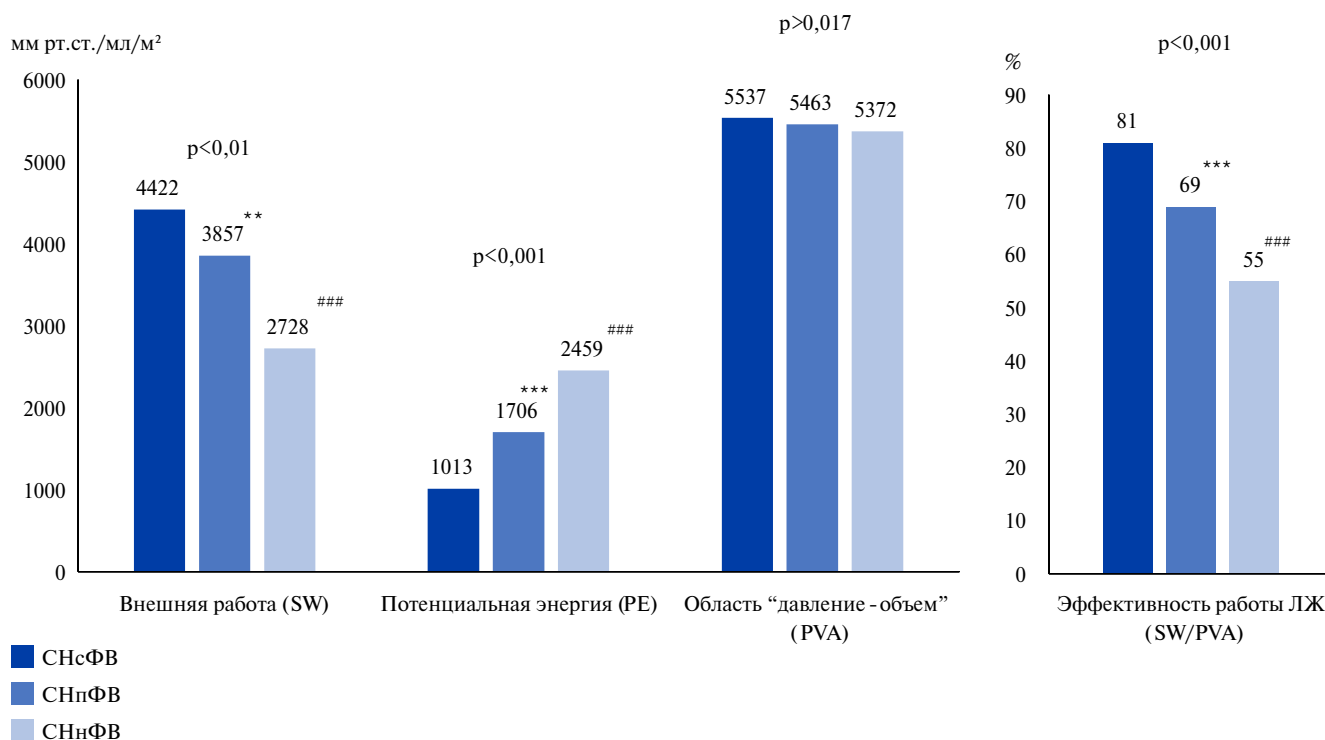


Рис. 5. Характеристика параметров энергетики ЛЖ в зависимости от ФВ ЛЖ.

Примечание: ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой с СНсФВ, ### — $p<0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой с СНпФВ и с СНсФВ.

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Таблица 2

Предикторы неблагоприятного прогноза по данным ROC-анализа

Показатель	Пороговое значение	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОШ
Еа	<2,2	0,593	1,39-4,34	63,6	57,6	2,5
СДЛА	>45	0,634	1,74-7,45	75,9	51,3	3,7

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, AUC — площадь под кривой, Еа — артериальный эластанс.

Согласно исследованию 72 пациентов со стабильной СН и ФВ ЛЖ >45% (все имели в анамнезе артериальную гипертензию, более половины (62%) — женщины, средний возраст 71 год) снижение индекса ЛЖАС наблюдалось у 52% пациентов [11]. В нашем исследовании пациенты с СНсФВ характеризовались нормальным и сниженным индексом ЛЖАС (78 и 22%, соответственно). Увеличение доли пациентов с нормальным индексом ЛЖАС на фоне декомпенсации СН могут быть связаны с феноменом “псевдонормализации” индекса ЛЖАС. Данный феномен характеризуется нормальными значениями индекса при ФВ ЛЖ 45-54% в сочетании с более тяжелыми клиническими проявлениями СН (более высоких значений NTproBNP, большей дистанции теста 6-минутной ходьбы).

В исследовании 96 пациентов со стабильной СНнФВ <40% (все пациенты с артериальной гипертензией, средний возраст 63 года, 56% мужчины) 87% пациентов имели индекс ЛЖАС >1,2 [11]. В нашем

исследовании повышением индекса ЛЖАС имели 99% пациентов с декомпенсацией СНнФВ. Вероятно, увеличение доли пациентов с повышенным индексом ЛЖАС связано с более выраженными структурно-функциональными изменениями миокарда на фоне декомпенсации СН.

В исследовании 466 пациентов с СНнФВ (медиана наблюдения 3,4 года) была выявлена ассоциация индекса ЛЖАС с функциональным классом СН, повышением уровня NTproBNP и неблагоприятными исходами (смерть, трансплантация сердца, искусственный ЛЖ, госпитализация с сердечно-сосудистыми заболеваниями) [12].

В исследовании 891 пациента с ранее диагностированной или подозрением на ишемическую болезнь сердца, имеющих отрицательные результаты стресс-эхокардиографии, было измерено ЛЖАС на пике нагрузки и в покое. Выявлено, что смертность от всех причин была выше у пациентов с нарушенным резервом ЛЖАС [13].

В нашем исследовании при изучении исходов через 6 мес. не было выявлено достоверных различий по уровню индекса ЛЖАС в группах с/без повторных госпитализаций с ДСН или смертью по любой причине. При многофакторном анализе независимыми предикторами неблагоприятного прогноза установлены артериальный эластанс ($\beta = -0,63$), СДЛА ($\beta = 1,02$).

Согласно литературным данным снижение артериальной эластичности при СН связано с несколькими механизмами, такими как аномальный тонус гладкой мускулатуры, уменьшение эластина/коллагена артериальной стенки и изменение геометрии сосуда [1]. Поскольку работа ЛЖ и артериального русла взаимосвязаны, уменьшение постнагрузки и сердечного выброса при тяжелой СНнФВ приводит к снижению среднего АД, в результате снижается и артериальный эластанс [14]. Снижение постнагрузки частично может быть связано с применением вазодилатирующих лекарственных препаратов.

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с ДСН большее влияние на неблагоприятный прогноз оказывает сосудистый компонент (артериальный эластанс), чем желудочковый. Эти данные также подтверждают агрессивное снижение нагрузки при острой СН и показывают, что резистентность ЛЖ имеет меньшее патофизиологическое значение, чем артериальная эластичность.

Ограничения исследования. Одно из ограничений нашего исследования состоит в том, что в момент

госпитализации могли иметь место некоторые задержки с выполнением исследований, связанные с тяжестью состояния пациента. Также, учитывая большое количество пациентов с фибрилляцией предсердий, оценка центрального артериального давления проводилась при помощи формулы, а не с использованием аппланационной тонометрии. Кроме того, мы оценили исходы через 6 мес., вероятно, необходимо более длительное наблюдение за данной группой пациентов, чтобы полноценно оценить влияние всех параметров ЛЖАС на прогноз.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования подтверждают наличие нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ДСН. При прогрессировании заболевания Ea и Ees могут отклоняться от нормальных значений, а соотношение Ea/Ees может приближаться к нормальному значению. Следовательно, измерение каждого компонента этого соотношения может описывать и количественно определять взаимодействие сердца и сосудов. В нашем исследовании параметры ЛЖАС ассоциируются с риском неблагоприятных исходов в изученной популяции. Таким образом, лечение, направленное на улучшение ЛЖАС посредством улучшения обоих или каждого из его компонентов, может задержать прогрессирование СН и, возможно, улучшить прогноз.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке Программы РУДН “5-100”.

Литература/References

1. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):402-24. doi:10.1002/ehf.1436.
2. Chirinos J. Ventricular-arterial coupling: invasive and non-invasive assessment. *Artery Res.* 2013;7:2-14. doi:10.1016/j.artres.2012.12.002.
3. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, et al. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(10):e003238. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003238.
4. Chirinos J, Sweitzer N. Ventricular-Arterial Coupling in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):12-8. doi:10.15420/cfr.2017.4.2.
5. Gayat E, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Noninvasive quantification of left ventricular elastance and ventricular-arterial coupling using three-dimensional echocardiography and arterial tonometry. 2011;301:1916-23. doi:10.1152/ajpheart.00760.2011.
6. Borlaug B, Olson T, Lam C, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:845-54. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.077.
7. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu B, et al. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1239-45. doi:10.1016/j.echo.2009.08.009.
8. Dekleva M, Lazic J, Soldatovic I, et al. Improvement of ventricular-arterial coupling in elderly patients with heart failure after beta blocker therapy: results from the CIBIS-ELD trial. *Cardiovasc Ther.* 2015;29:287-94. doi:10.1007/s10557-015-6590-9.
9. Aslanger E, Assous B, Bihry N, et al. Effects of cardiopulmonary exercise rehabilitation on left ventricular mechanical efficiency and ventricular-arterial coupling in patients with systolic heart failure. *J Am Heart.* 2015;4:e002004. doi:10.1161/JAHA.115.002084.
10. Antoniou C, Chrysoschoou C, Lerakis S, et al. Effects of ventriculoarterial coupling changes on renal function, echocardiographic indices and energy efficiency in patients with acute decompensated systolic heart failure under furosemide and dopamine treatment: A comparison of three therapeutic protocols. *International Journal of Cardiology.* 2015;199:44-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.181.
11. Goncharov IS, Akhmetov RE, Alexandriya LG, et al. Current views on the role of arterial stiffness in the pathogenesis of heart failure. *Clinical pharmacology and therapy.* 2013;22(3):53-60. (In Russ.) Гончаров И.С., Ахметов Р.Е., Александрия Л.Г., и др. Современные представления о роли артериальной ригидности в патогенезе сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия.* 2013;22(3):53-60.
12. Ky B, French B, May Khan A, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1165-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.085.
13. Bombardini T, Costantino M, Sicari R, et al. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *Biomed Res Int.* 2013;2013:235194. doi:10.1155/2013/235194.
14. Guarracino F, Ferro B, Morelli A, et al. Ventriculo-arterial decoupling in human septic shock. *Crit Care.* 2013;17:213. doi:10.1186/cc12522.

Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализеСедов Д. С.¹, Федотов Э. А.², Ребров А. П.¹

Цель. Изучить диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов на программном гемодиализе (ПГД).

Материал и методы. В исследование включены 80 пациентов старше 18 лет, с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), находящиеся на лечении ПГД. Всем пациентам проведены традиционные клинико-биохимические исследования, определен уровень NT-proBNP, выполнены стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и биоимпедансометрия (БИМ) на аппарате Body Composition Monitor (BCM) (Fresenius, Германия). Выделены две группы пациентов в зависимости от статуса гидратации, определенного по данным BCM. В зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) выделены три группы пациентов: с низкой ФВ (<40%) (СНнФВ), промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ) и с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ). Выделены 3 группы пациентов на основании разделения выборки на квартили по уровню NT-proBNP: <1095 пг/мл (n=20); 1095-4016 пг/мл (n=40); >4016 пг/мл (n=20).

Результаты. Медиана сывороточного уровня NT-proBNP составила 2114,6 [1095;4016] пг/мл. Выявлено существенное повышение уровня прогормона у гипергидратированных пациентов (p<0,05). При сравнении концентрации NT-proBNP у пациентов с разной ФВ ЛЖ обнаружены статистически значимые различия. Однако при попарном сравнении уровня NT-proBNP существенные различия обнаружены только между пациентами с СНсФВ и СНпФВ (p=0,02), выявлена тенденция к различию уровня NT-proBNP у пациентов с СНсФВ и СНнФВ (p=0,07). При анализе медианы NT-proBNP как среди всех пациентов, так и среди пациентов с разным статусом гидратации, отмечено увеличение концентрации прогормона пропорционально нарастанию систолической дисфункции. Установлена тенденция увеличения частоты новых сердечно-сосудистых событий (ССС), систолической и диастолической дисфункции миокарда у пациентов при повышении концентрации прогормона.

Заключение. Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на ПГД значительно превышает средние популяционные значения. Отмечено значительное повышение уровня NT-proBNP у пациентов с гипергидратацией. Определение NT-proBNP следует использовать как дополнительный метод диагностики СН на ПГД, в том числе для уточнения фенотипа СН в зависимости от ФВ ЛЖ. Высокие уровни NT-proBNP у пациентов на ПГД ассоциированы с риском развития СССР, систолической и диастолической дисфункции миокарда. Для дифференциальной диагностики СН и синдрома гипергидратации на диализе необходимо использование последовательного алгоритма обследования:

клиническая оценка, проведение БИМ, трансторакальной ЭхоКГ, определение сывороточного уровня NT-proBNP.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, программный гемодиализ, NT-proBNP, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов; ²Областная станция переливания крови, Саратов, Россия.

Седов Д. С.* — аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-2260-0958, Федотов Э. А. — к.м.н., зам. главного врача по лабораторной диагностике, ORCID: 0000-0003-3563-5535, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3463-7734.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 77sedov77@mail.ru

БИМ — биоимпедансометрия, ИФА — иммуноферментный анализ, ПГД — программный гемодиализ, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СССР — сердечно-сосудистые события, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, BCM — Body Composition Monitor (монитор состава тела), ESC — Европейское общество кардиологов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 22.11.2019

Рецензия получена 26.12.2019

Принята к публикации 30.12.2019



Для цитирования: Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3621
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3621

Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in hemodialysis patientsSedov D. S.¹, Fedotov E. A.², Rebrov A. P.¹

Aim. To assess the diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in hemodialysis (HD) patients.

Material and methods. A total of 80 patients over the age of 18 with an end-stage renal disease (ESRD) on HD were included in this study. NT-proBNP serum levels were measured for all patients in addition to traditional clinical and biochemical studies. Transthoracic echocardiography and bioimpedance spectroscopy using the Body Composition Monitor (BCM) device (Fresenius, Germany) were performed for all patients on HD. Patients were divided into two groups depending on the hydration status determined by BCM. Patients were also divided into three groups depending on

the ejection fraction (EF) of the left ventricle: HF with reduced EF (less than 40%) (HFrEF), mid-range EF (from 40% to 49%) (HFmrEF), and HF with preserved EF (50% or more) (HFpEF). Three groups of patients were identified according to quartile level of NT-proBNP (<1095 pg/ml (n=20); 1095-4016 pg/ml (n=40); >4016 pg/ml (n=20). **Results.** The median of the NT-proBNP serum level was 2114,6 [1095; 4016] pg/ml. A significant increase in the NT-proBNP levels was found in HD patients with hyperhydration (p<0,05). Statistically significant differences were generally found between the concentration of NT-proBNP depending on the LVEF (n=80). However, in pairwise comparisons, significant differences were found only between the

groups of patients with HFpEF and HFmrEF ($p=0,02$); a tendency to differences was revealed when comparing the groups of HFpEF and HFrEF ($p=0,07$). A proportional increase in the concentration of prohormone to the increase in systolic dysfunction was found while analyzing the median NT-proBNP, both among all patients and after separation into groups depending on the hydration status. A tendency to increase the frequency of new cardiovascular events, systolic and diastolic myocardial dysfunction in group of patients with prohormone increase was revealed.

Conclusion. NT-proBNP serum levels in HD patients are significantly higher than the average population levels. A significant increase in the NT-proBNP levels was found in hemodialysis patients with hyperhydration. NT-proBNP should be used as an additional method for the diagnosis of heart failure on HD, including clarifying of the phenotype of heart failure depending on left ventricle EF. NT-proBNP high levels in patients on HD may be associated with a risk of developing cardiovascular events, systolic and diastolic myocardial dysfunction. It is necessary to use an examination algorithm for the differential diagnosis of heart failure and hyperhydration syndrome during dialysis: clinical examination, bioimpedansometry, transthoracic echocardiography, determination of serum NT-proBNP level.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, NT-proBNP, heart failure, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: not.

¹V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; ²Saratov Regional Blood Center, Saratov, Russia.

Sedov D.P. ORCID: 0000-0003-2260-0958, Fedotov E.A. ORCID: 0000-0003-3563-5535, Rebrov A.P. ORCID: 0000-0002-3463-7734.

Received: 22.11.2019 **Revision Received:** 26.12.2019 **Accepted:** 30.12.2019

For citation: Sedov D.P., Fedotov E.A., Rebrov A.P. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in hemodialysis patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3621
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3621

Несмотря на усовершенствование технологии диализа, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции пациентов, получающих программную экстракорпоральную терапию, остается по-прежнему высокой [1-4]. У пациентов на программном гемодиализе (ПГД) развиваются как структурные, так и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Такие факторы как объемная перегрузка жидкостью, артериальная гипертензия [5], особенности сосудистого доступа [6, 7], анемия, гипоальбуминемия, нейрогуморальные нарушения, воздействие системного воспаления и лекарственных препаратов [1, 8], сердечно-сосудистая кальцификация [9] повышают риск развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Эти факторы могут приводить к развитию и/или прогрессированию необратимой сердечной дисфункции и тяжелой сердечной недостаточности (СН), увеличивая вероятность неблагоприятного исхода у пациентов на ПГД [10, 11]. Частота встречаемости СН на ПГД до сих пор остается предметом обсуждения [10, 12]. Различие данных об истинной частоте СН на ПГД обусловлено множеством факторов и зависит от особенностей изучаемой популяции пациентов и трудности ее диагностики.

В рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC, 2016г), СН определяется клинически как синдром, при котором пациенты имеют типичные симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки [13]. Однако на ПГД перечисленные “типичные” симптомы теряют свою ценность, так как могут присутствовать у пациентов даже при отсутствии СН. Схожесть клинических симптомов СН и гипергидрата-

ции в популяции диализных пациентов демонстрирует необходимость использования дополнительных методов диагностики, позволяющих дифференцировать данные состояния. К таким методам, помимо традиционной клинической оценки, относятся трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), определение гидратационного статуса методом биоимпедансометрии (БИМ). Актуальным является использование для диагностики и мониторингирования СН прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), секретируемого кардиомиоцитами желудочков в ответ на растяжение, возникающее при увеличении давления в полостях сердца [14, 15].

Материал и методы

В исследование включены 80 пациентов (52 мужчины — 65%) с терминальной стадией ХБП, получающих ПГД во время госпитализации в ГУЗ “Областная клиническая больница” г. Саратова и находящихся под наблюдением с момента начала программной экстракорпоральной терапии. Срок наблюдения от одного до 135 мес. Пациенты получали ПГД методом гемодиализа 3 дня в нед. не менее 4 ч эффективного времени на аппарате искусственная почка Fresenius 5008 (Германия) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и высокопоточных диализаторов. Все пациенты получали адекватный диализ (фактическая доза диализа за сеанс гемодиализа (spKt/V) $>1,4$; недельный объем замещающего раствора >63 л/нед.).

Пациенты соответствовали критериям включения в исследование (возраст от 18 и более лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании) и не имели критериев исключения из исследования (неудовлетворительная визуализация сердца при ЭхоКГ; клапанные пороки сердца (врожденные и/или приобретенные до начала заместительной почечной терапии); острые инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В, С, сепсис, инфекционный

Таблица 1

Исходная клинико-лабораторная характеристика исследуемой популяции пациентов на программном гемодиализе

Характеристика	Все пациенты (n=80); M±SD; Med;25-75%	Пациенты без гипергидратации (n=62); M±SD; Med;25-75%	Пациенты с гипергидратацией (n=18); M±SD; Med;25-75%	Сравнение групп нормо- и гипергидратированных пациентов; p value
Пол (мужчин/женщин)	52/28	41/21	11/7	
Возраст, лет	58 [42,5;64,5] 53,9±13,8	58 [46;66] 55±13,3	58 [37;62] 50,3±15,2	0,29
Диализный стаж, мес.	44 [16;94]	42 [18;86]	47,5 [9;117]	0,87
ИМТ, кг/м ²	25,6 [22;29,6]	28,4 [24,5;31,2]	21,6 [21;22]	0,002*
Скорость ультрафильтрации, мл/кг/ч	8,2 [6,5;10,1]	8,1 [6,5;9,9]	9,6 [6,8;13,2]	0,13
Эффективное время диализа, мин/нед.	732 [728;739]	732 [728;739]	734 [728;740,5]	0,91
spKt/V	1,6 [1,49;1,74]	1,6 [1,49;1,71]	1,6 [1,5;1,9]	0,46
Объем субституата, л/нед.	73 [68,6;78,3]	72,9 [69,4;78,1]	75,9 [68,1;78,5]	0,9
Альбумин, г/л	40 [39;43]	41 [39;43]	39,5 [37;42]	0,27
Бикарбонат, ммоль/л	20 [18,2;21,4]	20,1 [18,6;21,7]	19,6 [17,3;20,8]	0,2
Гемоглобин, г/л	112 [102;127]	116 [103;127]	109 [98;119]	0,24
СРБ, мг/л	4,5 [1,9;10,7]	4,2 [1,4;7,35]	7,2 [3;13,6]	0,06
ПТГ, нг/л	388,5 [277;610]	379 [276;592]	480 [300;721]	0,4
Общий кальций, ммоль/л	2,1 [2;2,3]	2,1 [2;2,3]	2,1 [2;2,3]	0,97
Фосфор, ммоль/л	1,6 [1,3;1,8]	1,6 [1,3;1,8]	1,7 [1,4;1,8]	0,8
NT-proBNP, пг/мл	2114,6 [1095;4016]	1856 [986;2721]	2379 [2040;26865]	0,042*

Примечание: Приводится точная значимость критерия р. * — р<0,05.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, spKt/V — фактическая доза диализа за сеанс гемодиализации, СРБ — С-реактивный белок, ПТГ — паратиреоидный гормон.

эндокардит, туберкулез и т.п.) или хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.); онкологические, лимфопролиферативные заболевания, в т.ч. в анамнезе.

Выделены две группы пациентов в зависимости от статуса гидратации. В зависимости от ФВ ЛЖ выделено три группы пациентов: с низкой ФВ (<40%) (СНнФВ), с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ) и с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ).

По уровню NT-proBNP выделено 3 группы пациентов на основании разделения выборки на квартили для оценки клинической характеристики каждой группы по мере увеличения квартильного уровня прогормона: <1095 пг/мл (n=20); 1095-4016 пг/мл (n=40); >4016 пг/мл (n=20).

Всем 80 пациентам проведены традиционные клинико-биохимические исследования и определен сывороточный уровень NT-proBNP методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора реагентов “NTproBNP-ИФА-БЕСТ” производства АО “Вектор-Бест”, Новосибирск. Результаты реакции учитывали на планшетном фотометре iMark (BioRad, США). Содержание NTproBNP в анализируемых сыворотках и контрольных образцах определяли по калибровочному графику с использованием программы управления фотометром “Zemfira” и выра-

жали в пг/мл. За референсное значение принята концентрация NT-proBNP <200 пг/мл, определенная в сыворотке крови 165 здоровых лиц в возрасте 20-50 лет. В междиализный промежуток всем пациентам выполнена стандартная трансторакальная ЭхоКГ на комплексе Acuson 128 XP/10 с определением стандартных показателей и биоимпедансометрия на аппарате BCM.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью прикладного пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение (M±SD); для описания признаков, распределение которых отличается от нормального, указаны медиана, нижний и верхний квартили (Med; 25-75%). Для оценки различий количественных признаков в двух независимых группах использован критерий Манна-Уитни. При сравнении переменных в более чем двух независимых группах использован аналог дисперсионного анализа — критерий Краскала-Уоллиса. Для оценки различий частоты встречаемости признака в трех независимых группах использован критерий Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считались различия при р<0,05; р<0,1 рассматривали как тенденцию к различию.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Ра-

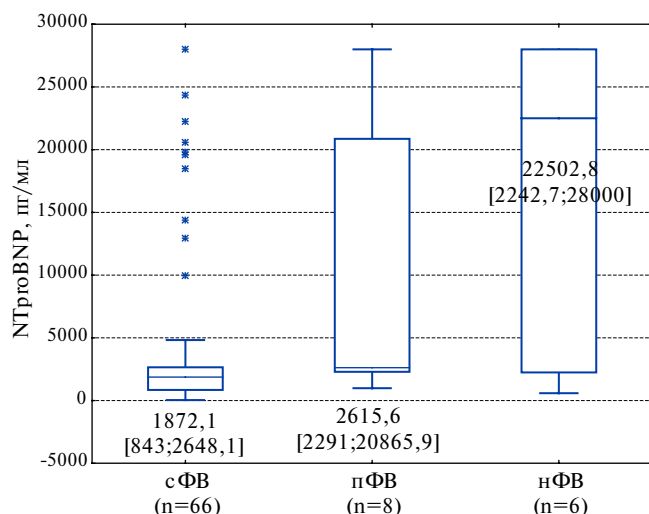


Рис. 1. Уровень NT-proBNP в зависимости от ФВ ЛЖ (n=80, H=6,07, df=2, p=0,048).

Сокращения: сФВ — сохранная фракция выброса, пФВ — промежуточная фракция выброса, нФВ — низкая фракция выброса.

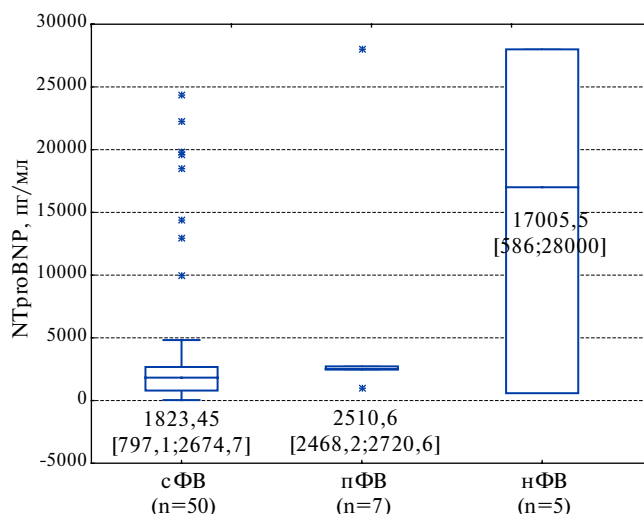


Рис. 2. Уровень NT-proBNP в зависимости от ФВ ЛЖ у нормогидратированных пациентов (n=62, H=2,466, df=2, p=0,29).

Сокращения: сФВ — сохранная фракция выброса, пФВ — промежуточная фракция выброса, нФВ — низкая фракция выброса.

зумовского Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Возраст мужчин составил 57,5 [41,5;63,5] лет, диализный стаж — 44 [15;113] мес., медиана возраста женщин — 59,5 [49;66] лет, медиана диализного стажа — 44,5 [18;79,5] месяца. Медиана сыровоточного уровня NT-proBNP составила 2114,6 [1095;4016] пг/мл, у мужчин — 2143,5 [1087,6;13750,7] пг/мл, у женщин — 2044,3 [1095;2572] пг/мл.

Клинико-лабораторная характеристика исследуемой популяции пациентов на программном гемодиализе и результаты сравнения групп нормо- и гипергидратированных пациентов представлены в таблице 1. При сравнении уровня NT-proBNP у пациентов в зависимости от гидратационного статуса выявлено статистически значимое повышение уровня прогормона у гипергидратированных пациентов.

Сопоставлены концентрации NT-proBNP у пациентов (n=80) в зависимости от ФВ ЛЖ (рис. 1) и установлены статистически значимые различия в уровне NT-proBNP у пациентов трех групп, однако при попарном сравнении статистически значимых различий между уровнями NT-proBNP у пациентов с СНсФВ и с СНпФВ (p=0,02) выявлена тенденция к различию у пациентов с СНсФВ и с СНнФВ (p=0,07).

Концентрации NT-proBNP были различными у пациентов с нормо- и гипергидратацией в зависимости от ФВ ЛЖ (рис. 2 и 3). Однако выявленные различия статистически незначимы, что, вероятно, обусловлено недостаточной величиной выборки.

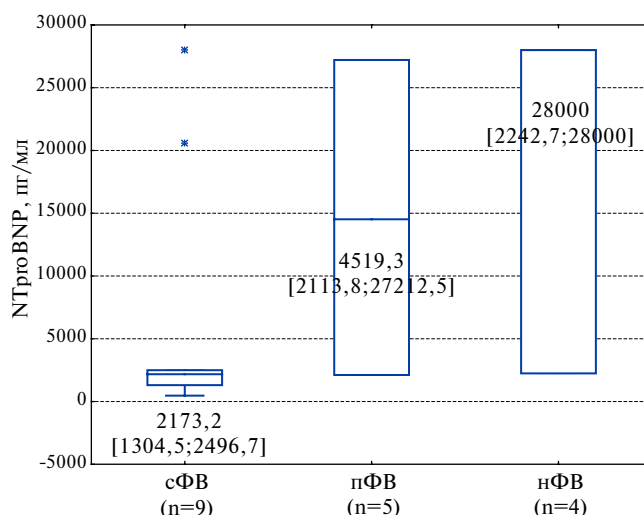


Рис. 3. Уровень NT-proBNP в зависимости от ФВ ЛЖ у гипергидратированных пациентов (n=18, H=1,6, df=2, p=0,44).

Сокращения: сФВ — сохранная фракция выброса, пФВ — промежуточная фракция выброса, нФВ — низкая фракция выброса.

В целом при анализе медианы уровня NT-proBNP как у всех пациентов в целом, так и у пациентов в зависимости от статуса гидратации, отмечено увеличение концентрации прогормона у пациентов по мере снижения ФВ.

Установлены значимые различия возраста пациентов в группах в зависимости от квартиля прогормона. При парном сравнении статистически значимые различия возраста выявлены между группами с концентрациями NT-proBNP <1095 пг/мл и NT-proBNP 1095-4016 пг/мл (p=0,01), тенденция к различию выявлена в группах с уровнем NT-proBNP <1095 пг/мл и >4016 пг/мл (p=0,057). Таким образом, паци-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов, разделенных на группы на основании сывороточного уровня NT-proBNP

Характеристика	NT-proBNP <1095 пг/мл (n=20); M±SD; Med;25-75%	NT-proBNP [1095-4016] пг/мл (n=40); M±SD; Med;25-75%	NT-proBNP >4016 пг/мл (n=20); M±SD; Med;25-75%	p value
Пол (мужчин/женщин)	13/7	23/17	16/4	
Возраст, лет	48,5 [39,5;57,5] 48±12,7	59,5 [48;66] 56±13	59,5 [42,3;66,8] 55,5±15,4	0,043*
Новые сердечно-сосудистые события на ПГД	2 (10%)	17 (42,5%)	11 (55%)	0,008*
Фатальные сердечно-сосудистые события на ПГД	-	5 (12,5%)	3 (15%)	0,21
Количество пациентов с гипергидратацией	2 (10%)	9 (22,5%)	7 (35%)	0,16
Систолическая дисфункция	2 (10%)	8 (20%)	7 (35%)	0,14
Диастолическая дисфункция	17 (85%)	37 (92,5%)	20 (100%)	0,18
СНсФВ	16 (80%)	30 (75%)	11 (55%)	0,058
СНпФВ	1 (5%)	4 (10%)	3 (15%)	0,65
СНнФВ	1 (5%)	1 (2,5%)	4 (20%)	0,23
ФП	2 (10%)	5 (12,5%)	8 (40%)	0,026*
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	6 (30%)	7 (17,5%)	2 (10%)	0,25
Терапия иАПФ/БРА	1 (5%)	8 (20%)	4 (20%)	0,38

Примечание: Приводится точная значимость критерия р. * — $p < 0,05$.

Сокращения: ПГД — программный гемодиализ, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ИМТ — индекс массы тела, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

енты с более высоким квартилем NT-proBNP были старше (табл. 2).

Существенные различия частоты новых сердечно-сосудистых событий (ССС) выявлены у пациентов всех трех групп. Попарное сравнение позволило установить различия между группами с уровнем NT-proBNP <1095 пг/мл и уровнем NT-proBNP 1095-4016 пг/мл ($p=0,01$), и между группами с уровнем NT-proBNP <1095 пг/мл и >4016 пг/мл ($p=0,0024$) (табл. 2.).

Частота встречаемости фибрилляции предсердий также отличается во всех трех группах. При попарном сравнении значимые различия выявлены между группами пациентов с концентрациями NT-proBNP 1095-4016 пг/мл и NT-proBNP >4016 пг/мл ($p=0,013$), тенденция к различию выявлена у пациентов с уровнем NT-proBNP <1095 пг/мл и >4016 пг/мл ($p=0,051$).

Установлена тенденция к увеличению частоты новых сердечно-сосудистых событий, систолической и диастолической дисфункции миокарда у пациентов при нарастании концентрации прогормона (табл. 2.).

Обсуждение

Диагностически значимым в популяции пациентов, имеющих СН, является значение NT-proBNP >125 пг/мл [13]. Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на ПГД существенно превысил средние популяционные значения. Примечательно, что разброс концентрации прогормона оказался значительным: от превышения нормальных значений

в несколько раз, до обнаружения экстремальных концентраций, многократно превышающих верхнюю границу референсного интервала. Такое повышение уровня NT-proBNP, вероятно, обусловлено выраженностью структурно-функциональных изменений сердца у пациентов, находящихся на программной экстракорпоральной терапии. Отмечено значительное повышение уровня NT-proBNP у пациентов с гипергидратацией, что, скорее всего, является реакцией избыточной продукции прогормона в ответ на увеличение давления в полостях сердца при объемной перегрузке. Все это усложняет интерпретацию уровня NT-proBNP у пациентов, находящихся на ПГД, и затрудняет использование прогормона для диагностики и мониторинга сердечной недостаточности [10].

Важным является определение уровня NT-proBNP у пациентов с разным фенотипом СН в зависимости от ФВ ЛЖ. Особый интерес представляет изучение роли NT-proBNP в диагностике СНсФВ. Несмотря на актуальность, в последние годы встречаются единичные исследования, посвященные изучению данной проблемы.

В работе Antlanger M, et al. (2017) пациенты были разделены на три группы: не имеющие СН, пациенты с СНсФВ и с СНнФВ. В указанных группах было отмечено значительное повышение уровня прогормона выше референсных значений, что согласуется с полученными нами данными. Уровень NT-proBNP был заметно выше у пациентов с СНнФВ, чем у пациентов без СН, в то время как существенных различий

не было выявлено между пациентами с СНсФВ и без СН. Следовательно, в работе продемонстрирована возможность применения NT-proBNP только для исключения СНсФВ, в то время как использование прогормона для дифференциации пациентов без СН и с СНсФВ оказалось затруднительным [10].

В нашей работе при оценке уровня NT-proBNP как у всех пациентов в целом, так и в зависимости от статуса гидратации концентрация прогормона была выше диагностического уровня, не позволяя исключить СН, и возрастала по мере снижения ФВ. Выявленные значимые различия между уровнями NT-proBNP у пациентов с СНсФВ и с СНпФВ и обнаружение тенденции к различию у пациентов с СНсФВ и с СНпФВ демонстрируют потенциальную возможность использования NT-proBNP в дифференциальной диагностике фенотипов СН в зависимости от ФВ ЛЖ.

NT-proBNP рассматривается как фактор риска ССС и неблагоприятного прогноза как в общей популяции, так и у пациентов, страдающих ССЗ и ХБП [14]. Согласно полученным нами результатам, увеличение уровня NT-proBNP у пациентов, находящихся на ПГД, также может быть ассоциировано с риском развития ССС, систолической и диастолической дисфункции миокарда. Полученные предварительные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного маркера в качестве предиктора ССС и неблагоприятного исхода у пациентов, получающих ПГД.

Ограничения исследования. Учитывая небольшую величину выборки и, как следствие, небольшие груп-

пы сравнения пациентов, полученные результаты являются предварительными. Необходимо исследование выявленных тенденций на большей популяции пациентов, проспективное наблюдение и дальнейшее изучение NT-proBNP в качестве предиктора ССС на программной экстракорпоральной терапии.

Заключение

Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на гемодиализе значительно превышает средние популяционные значения. Установлено значительное повышение уровня NT-proBNP у гипергидратированных пациентов. Определение NT-proBNP следует использовать как дополнительный метод диагностики СН на ПГД, в том числе для уточнения фенотипа СН в зависимости от ФВ ЛЖ. Увеличение уровня NT-proBNP у пациентов, находящихся на ПГД, ассоциировано с риском развития ССС, систолической и диастолической дисфункции миокарда. Сходство клинических проявлений СН и гипергидратации на диализе требует использования дополнительных методов дифференциальной диагностики данных состояний с использованием последовательного алгоритма обследования: клиническая оценка, проведение БИМ, трансторакальной ЭхоКГ, определение NT-proBNP.

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

Литература/References

- McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, et al. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5S1):5-14. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.025.
- Kim H, Kim KH, Ahn SV, et al. Risk of major cardiovascular events among incident dialysis patients: A Korean national population-based study. *Int J Cardiol.* 2015;198:95-101. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.120.
- Sedov DS, Rebrov AP. Cardiac remodeling in patients with chronic kidney disease (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2019;15(2):217-21. (In Russ.). Седов Д. С., Ребров А. П. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019;15(2):217-21.
- Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1) (suppl 1):1-305. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.001.
- Yano Y, Bakris GL, Matsushita K, et al. Both chronic kidney disease and nocturnal blood pressure associate with strokes in the elderly. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):195-203. doi:10.1159/000354232.
- Wohlfahrt P, Rokosny S, Melenovsky V, et al. Cardiac remodeling after reduction of high-flow arteriovenous fistulas in end-stage renal disease. *Hypertens Res.* 2016;39:654-9. doi:10.1038/hr.2016.50.
- Liao R, Wang L, Li J, et al. Hemodialysis access type is associated with blood pressure variability and echocardiographic changes in end-stage renal disease patients. *J Nephrol.* 2019;32(4):627-34. doi:10.1007/s40620-018-00574-y.
- Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Seminars in dialysis.* 2018;31(4):388-97. doi:10.1111/sdi.12686.
- Efremova OA, Golovin AI, Hodykina JuE. Peculiarities of calcium and phosphorus metabolism of the patients undergoing maintenance haemodialysis. *Research result.* 2016;2(4):24-9. (In Russ.). Ефремова О. А., Головин А. И., Ходыкина Ю. Е. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2016;2(4):24-9. doi:10.18413/2313-8955-2016-2-4-24-29.
- Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, et al. Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42:165-76. doi:10.1159/000473868.
- Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:937398. doi:10.1155/2014/937398.
- Sipahi I, Fang JC. Treating heart failure on dialysis. Finally getting some evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(21):1709-11. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.106.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Document Reviewers. 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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
- Zhu Q, Xiao W, Bai Y, et al. The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population. *Clin Interv Aging.* 2016;11:245-53. doi:10.2147/CIA.S98151.
- Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2016;133(7):631-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.

Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью

Абдуллаев А. А., Маммаев С. Н., Анатова А. А., Исламова У. А., Махачева А. М.

Цель. Выявить эквивалентность замены небиволола ивабрадином в профилактике эндотелиальной дисфункции и электрической нестабильности сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. 126 пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде в нашем наблюдательном исследовании были рандомизированы в две группы для полугодового лечения: в 1-й группе из 62 пациентов проведено стандартное лечение (ацетилсалициловая кислота 0,1 г/сут., клопидогрел 75 мг/сут., верошпирон 50 мг/сут., небиволол 5 мг/сут., периндоприл 5 мг/сут. и розувастатин 20 мг/сут.). Вторая группа из 66 пациентов получала то же самое лечение с заменой небиволола ивабрадином 10 мг/сут. Исходно и через 6 мес. им проводили холтеровское мониторирование, определяли вариабельность ритма сердца, исследовали эндотелиальную дисфункцию фотоплетизмографическим методом с окклюзионной пробой с реактивной гиперемией.

Результаты. Частота сердечных сокращений, число эпизодов и длительность болевой и безболевой ишемии миокарда, суммарная ишемия миокарда уменьшились статистически значимо в обеих группах ($p < 0,001$). Уменьшение частоты регистрации наджелудочковой экстрасистолии в обеих группах было статистически незначимым ($p > 0,05$). В обеих группах после лечения улучшились показатели вариабельности ритма сердца с преобладанием активности парасимпатической нервной системы над симпатической ($p < 0,01$). При окклюзионной пробе в обеих группах в результате лечения выявлены прирост диаметра плечевой артерии ($5,90 \pm 3,15\%$ — 1-я группа и $5,88 \pm 1,82\%$ — 2-я группа) и увеличение амплитуды пульсовых волн ($1,81 \pm 0,78$ раз — в 1-й группе и $1,73 \pm 0,90$ раз — во 2-й группе), что свидетельствует о тенденции к улучшению функции эндотелия. Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимых различий.

Заключение. Ивабрадин эквивалентно небивололу статистически значимо эффективен в уменьшении частоты сердечных сокращений, профилактике желудочковой экстрасистолии, снижении количества эпизодов болевой, безболевой ишемии и продолжительности суммарной ишемии миокарда у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ. Ивабрадин эквивалентно небивололу улучшает показатели вариабельности ритма сердца, снижая при этом активность симпатической нервной системы, улучшает функцию эндотелия.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный период, эндотелиальная дисфункция, вариабельность ритма сердца, холтеровское мониторирование, ивабрадин, небиволол.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия.

Абдуллаев А. А. — д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0001-5287-5827, Маммаев С. Н. — д.м.н., ректор, ORCID: 0000-0001-8898-8831, Анатова А. А. — ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-8682-8137, Исламова У. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-1280-1505, Махачева А. М. — аспирант кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-5065-4577.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ВРС — вариабельность ритма сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ХМ — холтеровское мониторирование, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Рукопись получена 02.11.2019

Рецензия получена 13.11.2019

Принята к публикации 20.11.2019



Для цитирования: Абдуллаев А. А., Маммаев С. Н., Анатова А. А., Исламова У. А., Махачева А. М. Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3592
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3592

The effect of ivabradine as part of standard therapy on vascular endothelial function and cardiac electrical instability in patients with post-infarction cardiosclerosis and heart failure

Abdullaev A. A., Mammaev S. N., Anatova A. A., Islamova U. A., Makhacheva A. M.

Aim. To reveal the equivalence of nebivolol replacement with ivabradine in the prevention of endothelial dysfunction and cardiac electrical instability in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Material and methods. In current observational study, 126 patients with HFrEF in the postinfarction period were randomized into two groups for six-month treatment: group 1 (n=62) — standard therapy (acetylsalicylic acid 0,1 g/day, clopidogrel 75 mg/day, veroshpiron 50 mg/day, nebivolol 5 mg/day, perindopril 5 mg/day and rosuvastatin 20 mg/day; group 2 (n=66) — the same therapy with nebivolol

replacement with ivabradine 10 mg/day. Initially and after 6 months, 24-hour Holter monitoring was performed, heart rate variability was determined. We also investigated endothelial dysfunction using the photoplethysmographic technique with post-occlusive reactive hyperemia (PORH) test.

Results. The heart rate, the number of episodes and the duration of symptomatic and silent myocardial ischemia, total myocardial ischemia were significantly decreased in both groups ($p < 0,001$). The decrease of supraventricular extrasystole frequency in both groups had not statistical significance ($p > 0,05$). In both groups,

after therapy, parameters of heart rate variability were improved with the parasympathetic predominance ($p < 0,01$). In both groups, the PORH test revealed the increase of brachial artery diameter (group 1 — $5,90 \pm 3,15\%$ and group 2 — $5,88 \pm 1,82\%$) and pulse wave amplitude (group 1 — $1,81 \pm 0,78$ and group 2 — $1,73 \pm 0,90$ times), which indicates a trend towards an improvement in endothelial function. Intergroup comparisons did not reveal significant differences.

Conclusion. Ivabradine is equivalent to nebivolol in preventing ventricular extrasystole and reducing heart rate, number of episodes of symptomatic and silent ischemia and the duration of total myocardial ischemia in patients with HFrEF. Ivabradine equivalently to nebivolol improves endothelial function and heart rate variability with reducing the sympathetic activity.

Key words: heart failure, postinfarction period, endothelial dysfunction, heart rate variability, 24-hour Holter monitoring, ivabradine, nebivolol.

Relationships and Activities: not.

Постинфарктный кардиосклероз характеризуется риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), чему способствуют: дезадаптивное ремоделирование сердца; эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов и метаболические нарушения в результате гиперактивности симпатно-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и минералокортикоидной систем организма; дисфункция клапанов сердца и др. Влияние этого множества факторов при частой коморбидности пациентов требует использования комбинированной терапии. Практическому врачу необходимо уметь выбрать компоненты эффективного и безопасного лечения, опираясь на сведения из доказательной и ценностной медицины [1].

Составной частью комбинированной терапии в постинфарктном периоде являются бета-адреноблокаторы (БАБ), которые улучшают прогноз и качество жизни пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ). Одним из механизмов их действия является уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического напряжения миокарда, что снижает потребность миокарда в кислороде и предупреждает развитие и прогрессирование ХСН. Однако с учетом известных их противопоказаний не всегда они могут быть использованы или применены в необходимых дозах для лечения коморбидных пациентов в постинфарктном периоде [2, 3]. Альтернативным препаратом в таких случаях может быть ивабрадин — селективный блокатор I_f -каналов синусового узла, уменьшающий ЧСС, не влияя на сократительную способность миокарда. Это ценное его свойство может быть использовано, применяя его как взамен БАБ, так и в сочетании с ними [4, 5].

Факторы риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) приводят к ЭД, имеющей прямое отношение к электрической нестабильности сердца. Известные медикаментозные средства, используемые для лечения пациентов в постинфарктном периоде, в той или иной мере устраняют ЭД и электрическую

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia.

Abdullaev A. A. ORCID: 0000-0001-5287-5827, Mammaev S. N. ORCID: 0000-0001-8898-8831, Anatova A. A. ORCID: 0000-0002-8682-8137, Islamova U. A. ORCID: 0000-0002-1280-1505, Makhacheva A. M. ORCID: 0000-0002-5065-4577.

Received: 02.11.2019 **Revision Received:** 13.11.2019 **Accepted:** 20.11.2019

For citation: Abdullaev A. A., Mammaev S. N., Anatova A. A., Islamova U. A., Makhacheva A. M. The effect of ivabradine as part of standard therapy on vascular endothelial function and cardiac electrical instability in patients with post-infarction cardiosclerosis and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3592 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3592

нестабильность сердца [6, 7]. В связи с этим, интерес представляет определение клинической и электрофизиологической эквивалентности ивабрадина небивололу в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и синусовой тахикардией в постинфарктном периоде, особенно, при наличии противопоказаний для использования БАБ. Целесообразным является определение влияния этого лечения на ЭД, используя при этом неинвазивный фотоплетизмографический метод исследования на аппарате АнгиоСкан-01 (окклюзионная проба с реактивной гиперемией), предложенный А. С. Парфеновым [8].

Цель исследования — выявить эквивалентность замены небиволола ивабрадином в уменьшении ЧСС, профилактике ЭД и электрической нестабильности сердца у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В наблюдательное исследование вошли результаты полугодового наблюдения 128 пациентов обоего пола на базе муниципальной поликлиники № 4 г. Махачкала и кардиологического отделения Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи. Период включения в исследование и наблюдения пациентов — 2016–2018 гг.

Критерии включения в исследование: пациенты с ХСНнФВ ЛЖ по Simpson II–III функционального класса (ФК) с синусовым ритмом и с ЧСС в покое > 70 в 1 мин в возрасте 40–70 лет, перенесшие Q-ИМ с давностью 30 ± 2 дня, добровольное информиро-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Признак	1-я группа (небиволол, n=62)	2-я группа (ивабрадин, n=66)	p
Мужчины, n (%)	54 (87)	56 (85)	0,078
Средний возраст, лет	64,8±9,2	66,3±8,4	0,05
Средний индекс массы тела, кг/м ²	25,3±3,8	24,9±5,9	0,000
Курильщики, n (%)	11 (18)	14 (21)	0,769
ХСНнФВ ЛЖ: II ФК, n (%)	34 (55)	39 (59)	
III ФК, n (%)	28 (45)	27 (41)	
Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)	21 (34)	20 (30)	
Офисное САД, мм рт.ст.	136,1±6,9	139±4,7	0,000
Офисное ДАД, мм рт.ст.	89,6±5,5	92,8±6,2	0,000
ЧСС, уд./мин	87,8±8,0	84,1±3,8	0,611
Длительность ИБС, лет	8,7±3,9	7,4±8,5	
АГ: 1 ст., n (%)	23 (37)	28 (42)	
2 ст., n (%)	19 (31)	24 (36)	
Сахарный диабет, 2 тип, n (%)	8 (13)	11 (17)	
Креатинин, мкмоль/л	97,5±10,3	94,9±12,6	0,208
Глюкоза, ммоль/л	5,7±1,1	5,9±0,8	0,000
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,3	5,4±1,1	0,388

Примечание: количественные показатели представлены в виде M±SD.

Сокращения: ХСНнФВ ЛЖ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия.

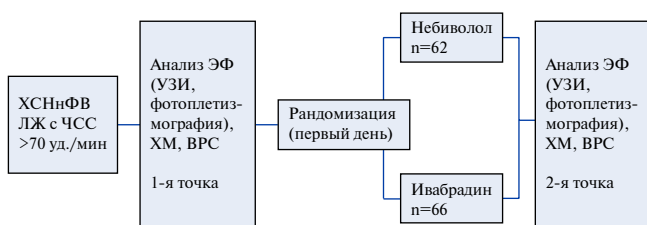


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ХСНнФВ ЛЖ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ЭФ — эндотелиальная функция, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХМ — холтеровское мониторирование, ВРС — вариабельность ритма сердца.

ванное согласие пациента следовать предписаниям врача.

Критерии не включения в исследование: участие пациента в любом другом исследовании; $70 > \text{ЧСС} > 120$ уд./мин в покое, фибрилляция предсердий и эктопические (несинусовые) ритмы, желудочковая экстрасистолия III-V градаций по классификации Lown B, et al. (1975) и злокачественная по Bigger JT (1984), пациенты с клапанными пороками сердца и другими формами ИБС (перенесённый повторный и не-Q-ИМ, стенокардия, блокады ножек пучка Гиса и фибрилляция предсердий); пациенты с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования (органическое поражение центральной нервной системы, хроническая болезнь почек и др.).

Критерии исключения из исследования: развитие в период наблюдения болезней, способных повлиять

на выживаемость; решение пациента прекратить своё участие в исследовании; появление в процессе исследования критериев не включения и побочных действий лекарственных препаратов; несоблюдение режима приёма лекарств.

Пациенты с ХСНнФВ ЛЖ II-III ФК методом случайных чисел были рандомизированы в две группы (табл. 1), сопоставимые по ФК, полу, возрасту, курению, уровню артериального давления (АД), индексу массы тела, гиперхолестеринемии и сопутствующим заболеваниям ($p > 0,05$). При этом принималось такое правило: числа от 1 до 70 соответствовали 1-й группе и от 71 до 140 — 2-й группе.

На начальном этапе в исследование были включены 140 пациентов с ХСНнФВ ЛЖ.

В дальнейшем из анализа были исключены 12 человек (8,6%) в связи с несоблюдением протокола исследования. Следовательно, в повторном обследовании через 6 мес. (рис. 1) приняли участие 62 пациента — 1-й (контрольной) и 66 — 2-й (испытуемой) групп наблюдения. Период лечения и наблюдения в поликлинике составлял 6 мес.

После этого 70 пациентов 1-й (контрольной) группы начинали лечение небивололом в дозе 5 мг/сут. утром в составе стандартного лечения, а 70 пациентов 2-й (испытуемой) группы — ивабрадином (Кораксан, Servier, Франция) в дозе 10 мг/сут. в два приёма. Пациенты обеих групп одновременно получали стандартную терапию для больных ИБС в постинфарктном периоде, осложнившимся ХСН — ацетилсалициловую кислоту 0,1 г/сут., клопидогрел

в дозе 75 мг/сут., периндоприл (Престариум А, Servier, Франция) в дозе 5 мг/сут., розувастатин в дозе 20 мг/сут., спиронолактон и по показаниям — нитраты. Чрескожное вмешательство пациентам не проведено в связи с отсутствием возможности для этого.

Всем пациентам исходно и через 6 мес. оценивали результаты общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин, глюкоза и креатинин крови); проводили холтеровское мониторирование (ХМ), регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях и вариабельность ритма сердца (ВРС), проводили пробу с реактивной гиперемией для оценки функции эндотелия.

Холтеровское мониторирование проводили с помощью компьютерной программы Инкарт (Кардиотехника, Санкт-Петербург). Пациенты вели дневник самоконтроля, который позволял отдельно оценивать болевую и безболевую ишемию миокарда. У каждого из них оценивали суммарную ишемию миокарда (суммарная оценка общего числа и общей продолжительности болевых и безболевых эпизодов ишемии на протяжении суток), число и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, нарушения ритма и проводимости. Для количественной характеристики изменений ЭКГ и нарушений сердечного ритма и проводимости рассчитывали 7 показателей, приведенных ниже в анализе полученных результатов. За ишемические изменения принималось косонисходящее или горизонтальное снижение сегмента ST или его элевация на 1 мм и более, длящиеся при брадикардии 80 мс, а при тахикардии — 65–70 мс от точки J. Длительность такого эпизода должна быть не менее 1 мин, каждый последующий эпизод ишемии должен отстоять также не менее чем на 1 мин.

Регистрацию ЭКГ и ВРС проводили с помощью компьютерных программ “Полиспектр-ритм” и “Полиспектр-анализ” компании Нейро-Софт (Иваново). ВРС определяли на скорости 25 мм/с по шести стандартным и усиленным отведениям от конечностей за короткие промежутки времени (по 5 мин). При временном анализе для ВРС рассчитывали следующие показатели: RRNN, мс — средняя длительность интервалов R-R за период, выбранный для анализа (суммарное воздействие симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм); SDNN, мс — стандартное отклонение от среднего значения интервала R-R за период, выбранный для анализа (суммарный эффект ВР кровообращения); RMSSD, мс — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних R-R-интервалов (активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы). При спектральном анализе ВРС выделяли и анализировали следующие показатели: VLF, мс² — колебания самых низких частот (very low frequency) — колебания ЧСС в диапазоне 0,003–0,04 Гц (актив-

ность целого ряда частот нейрогуморальной регуляции); LF, мс² — низкочастотные колебания (low frequency) — колебания ЧСС в диапазоне 0,04–0,15 Гц (преимущественно влияние симпато-адреналовой системы ВР); HF, мс² — высокочастотные колебания (high frequency) — колебания ЧСС в диапазоне 0,15–0,4 Гц (активность парасимпатического звена ВР); LF/HF — показатель, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы.

В начале и при завершении исследования оценивали функцию эндотелия фотоплетизмо-графическим методом [7] в утренние часы натощак. Датчики прибора устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжета манометра располагалась на правом предплечье на 2–3 см ниже локтевого сгиба. В ходе пробы по данным ультразвукового исследования (УЗИ) анализировали прирост диаметра плечевой артерии и увеличение амплитуды пульсовой волны (фотоплетизмография). Затем манжетой перекрывали кровоток в плечевой артерии на 5 мин, при этом постоянно систолическое артериальное давление поддерживалось на уровне 300 мм рт.ст., Давление в манжете через 5 мин быстро стравливали и регистрировали сигнал на приборе в течение 2 мин. Для оценки степени прироста диаметра плечевой артерии мы брали отношения исходного диаметра к максимальному, зарегистрированному на отметках 0,15, 30, 60 или 90 сек. Степень увеличения амплитуды пульсовых волн рассчитывалась автоматически.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения непрерывных численных параметров проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные параметрические данные представлены через средние значения и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Качественные изменения сравнивали по их частотам. Сравнительный статистический анализ для параметрических данных проводили применением t-критерия Стьюдента и парного t-критерия (зависимые выборки), для непараметрических данных — U-критерия Манна-Уитни (независимые выборки) и критерия Вилкоксона (зависимые выборки). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как следует из таблицы 2, в 1-й группе в результате полугодового лечения статистически значимо уменьшились ЧСС ($p = 0,001$), число эпизодов, длительность болевой и безболевой ишемии и суммарная ишемия миокарда ($p < 0,001$). Желудочковая экстрасистолия исходно была выявлена у 93% пациентов, через полгода — у 77% ($p < 0,001$); наджелудочковая экстрасистолия — соответственно у 85 и 72% пациентов ($p > 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей ХМ в результате лечения ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (небиволол, n=62)		p	2-я группа (ивабрадин, n=66)		p
	Исходно	6 мес.		Исходно	6 мес.	
ЧСС, уд./мин	97±6,6	71±6,5	0,001	93±7,4	68,9±5,9	0,003
Эпизоды БИМ, n	4,58±0,8	3,06±0,9	0,0003	4,83±0,6	3,67±1,1	0,0004
Эпизоды ББИМ, n	3,18±0,9	3,15±1,1	0,0007	3,27±0,8	3,08±0,9	0,0005
Длительность БИМ, мин	11,88±1,6	8,16±1,3	0,0006	12,29±1,4	9,72±1,0	0,0007
Длительность ББИМ, мин	11,97±5,0	7,87±4,3	0,0002	13,10±1,7	8,81±0,8	0,0002
Суммарная ишемия миокарда, мин	21,61±9,0	15,22±8,9	0,0006	18,8±7,6	14,63±1,2	0,0008
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	56 (93)	46 (77)	0,0007	51 (77)	48 (73)	0,0009
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	51 (85)	43 (72)	0,0800	55 (83)	49 (74)	0,0900

Примечание: p — статистическая значимость внутригрупповых различий по критерию Вилкоксона.

Сокращения: БИМ — болевая ишемия миокарда, ББИМ — безболевая ишемия миокарда.

Таблица 3

Динамика показателей вариабельности ритма сердца в результате лечения ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (небиволол, n=62)		p	2-я группа (ивабрадин, n=66)		p
	Исходно	6 мес.		Исходно	6 мес.	
SDNN, мс	25,9±6,3	35,2±8,4	0,002	26,5±8,7	28,6±7,9	0,005
RMSSD, мс	17,4±11,7	19,3±8,0	0,425	18,1±10,5	21,2±7,2	0,129
pNN50, %	4,3±3,84	5,1±3,92	0,002	4,5±2,35	4,8±2,60	0,001
LF/HF	2,5±1,48	1,8±0,31	0,002	2,7±0,99	2,3±0,80	0,005
VLF, мс ²	899±31	1112±28	0,003	845±51	974±98	0,006
LF, мс ²	539±138	581±119	0,007	592±167	625±181	0,008
HF, мс ²	207±69	345±67	0,003	198±72	277±84	0,007
TP, мс ²	1552±98	2012±89	0,003	1617±82	1777±78	0,006

Примечание: P — статистическая значимость внутригрупповых различий по критерию Вилкоксона.

Таблица 4

Результаты окклюзионной пробы ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (небиволол, n=62)		p	2-я группа (ивабрадин, n=66)		p
	Исходно	6 мес.		Исходно	6 мес.	
Прирост диаметра плечевой артерии, %	4,99±1,86	5,90±3,15	0,203	5,79±2,77	5,88±1,82	0,361
Увеличение амплитуды пульсовой волны, раз	1,62±0,55	1,81±0,78	0,211	1,71±0,35	1,73±0,90	0,368

Во 2-й группе через 6 мес. лечения также уменьшились ЧСС ($p < 0,01$), число эпизодов и длительность болевой и безболевой ишемии, суммарная ишемия миокарда ($p < 0,001$); желудочковая экстрасистолия исходно была выявлена у 77% пациентов, через полгода — у 73% ($p < 0,001$); наджелудочковая экстрасистолия — соответственно у 83% и 74% пациентов ($p > 0,05$). Межгрупповые различия исследованных показателей ХМ статистически не значимы.

Исходно у пациентов 1-й группы (табл. 3) отмечались низкие значения основного временного показателя SDNN, и в течение полугодового наблюдения был отмечен рост его значений ($p = 0,002$). RMSSD ($p = 0,425$) и pNN50 ($p = 0,002$) также нарастали. Выявлено значительное снижение спектральных показателей ВРС (LF/HF) через 6 мес. лечения в обеих груп-

пах ($p < 0,01$). Во 2-й группе исходно преобладала активность симпатической нервной системы у более чем половины пациентов, у которых также имели место низкие значения основного временного показателя SDNN и RMSSD с незначительным их нарастанием после лечения ($p = 0,005$ и $p = 0,129$, соответственно). При межгрупповых сравнениях статистически значимыми были изменения показателей соотношения LF/HF ($p < 0,05$).

Исходно среднее значение прироста диаметра плечевой артерии после 5-минутной окклюзии в 1-й группе составило 4,99±1,86%, во 2-й — 5,79±2,77% (табл. 4). Через 6 мес. лечения отмечалось незначительное статистически незначимое ($p > 0,05$) увеличение данных показателей в обеих группах (5,90±3,15% и 5,88±1,82%, соответственно). Имело место стати-

стически незначимое увеличение амплитуды пульсовых волн ($1,81 \pm 0,78$ раз — в 1-й группе и $1,73 \pm 0,90$ раз — во 2-й группе), что свидетельствует о тенденции к улучшению функции эндотелия. При межгрупповом сравнении полученных в группах результатов статистически значимых различий не выявлено.

Следовательно, по приросту диаметра плечевой артерии и увеличению амплитуды пульсовых волн в результате полугодового лечения в обеих группах можно судить о выявлении тенденции к улучшению функции эндотелия у этих пациентов. Коэффициент корреляции полученных двумя методами оценки функции эндотелия аппаратом Ангиоскан-01 показателей был равен 0,39 ($p < 0,05$).

Побочных эффектов (фотопсии, выраженная брадикардия или артериальная гипотензия и др.) на фоне лечения ивабрадином или небивололом в составе комбинированной терапии в обеих группах не выявлено.

Обсуждение

В лечении пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде важное значение имеет уменьшение гиперактивности симпатико-адреналовой системы и ЧСС, для чего препаратами выбора являются БАБ. В связи с тем, что другие лекарственные средства, уменьшающие ЧСС, противопоказаны (верапамил) или не рекомендованы (сердечные гликозиды при синусовой тахикардии у пациентов, перенесших ИМ) и если БАБ противопоказаны (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, поражение периферических артерий и др.), возникает необходимость поиска других медикаментозных средств. Целью нашего исследования явилось получение ответа на вопрос: эквивалентна ли замена БАБ небиволола ивабрадином для уменьшения ЧСС, улучшения эндотелиальной функции сосудов и показателей ВРС, которые во многом определяют состояние электрической нестабильности сердца у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в постинфарктном периоде? При этом мы рассчитывали на то, что риск отмены БАБ не выше, чем замена их ивабрадином, благодаря их эквивалентности по снижению ЧСС, улучшению эндотелиальной функции сосудов и уменьшению электрической нестабильности сердца. Для контроля изменений их параметров в процессе полугодового лечения были выбраны исследования: динамика ЧСС, ХМ, ВРС, ЭД (фотоплетизмографический метод).

Небиволол и ивабрадин в результате полугодового лечения статистически значимо уменьшили ЧСС ($p < 0,05$), частоту регистрации желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, число эпизодов болевой ишемии миокарда, безболевой ишемии миокарда и суммарную ишемию миокарда ($p < 0,001$).

В другом исследовании не было получено клинического подтверждения возможного аритмогенного

действия ивабрадина [9]. Однако результаты других работ, посвященных этой теме, как российских, так и иностранных, свидетельствуют о благоприятном действии ивабрадина на снижение электрической нестабильности миокарда [10, 11]. При снижении ЧСС в результате лечения ивабрадином происходит уменьшение потребления энергии миокардом, что и определяет его плеiotропный, в т.ч. выраженный антиишемический, эффект [12].

Статистически значимо улучшились показатели ВРС (LF/HF), что подчеркивает снижение тонуса симпатической и повышение парасимпатической нервной системы, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями при лечении перенесших Q-ИМ пациентов метопрололом в составе комбинированной терапии [13]. В другом исследовании авторы выявили кардиопротективный эффект метопролола и ивабрадина на ВРС (повышение высокочастотной HF составляющей, снижение низкочастотной LF и в результате этого — соотношения LF/HF) за счет снижения ими симпатической активности [14]. Ивабрадин и небиволол почти в одинаковой степени уменьшили это соотношение, что подчеркивает их равную значимость в уменьшении симпатических и увеличении парасимпатических влияний на сердце. Это по-видимому способствовало снижению электрической нестабильности сердца и частоты регистрации экстрасистолической аритмии у наших пациентов.

Для выявления ЭД нами была использована проба с реактивной гиперемией с фотоплетизмографическим методом оценки её результатов, что является простым в эксплуатации и достоверным методом оценки состояния сосудистой стенки прибором “АнгиоСкан-01. Данный метод оценивает результат манжеточной пробы по степени увеличения амплитуды пульсовых волн после окклюзии плечевой артерии. Механорецепторы эндотелиальных клеток способствуют активации синтеза оксида азота (NO) из L-аргинина с помощью фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [15, 16]. Синтезированный оксид азота, действуя на гладкие мышцы стенки артерий, приводит к снижению их тонуса и к увеличению амплитуды сигнала. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии, равный или превышающий 10% при проведении УЗИ или увеличение амплитуды пульсовых волн в 2 раза и более по данным прибора. В норме, когда эндотелиальные клетки в состоянии вырабатывать оксид азота, наблюдается увеличение прироста амплитуды сигнала после окклюзии в 1,5-2 раза [8].

У исследованных нами пациентов отмечалось наличие ЭД, выражавшееся после окклюзии плечевой артерии в снижении прироста её диаметра до $4,99 \pm 1,86$ раз (по данным УЗИ) и уменьшении степени изменения амплитуды пульсовых волн до $1,62 \pm 0,55$ раз

(по данным прибора Ангиоскан-01). Снижение амплитуды сигнала обусловлено недостаточной выработкой оксида азота эндотелиальными клетками вследствие их повреждения в результате действия эндотелиальной NO-синтазы, что является признаком ЭД. Последняя является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов высокого риска, в том числе у пациентов с ХСН [6]. В нашем исследовании выявлено статистически незначимое увеличение амплитуды пульсовых волн. Несмотря на это, была выявлена тенденция к улучшению функции эндотелия в обеих группах лечения. Отсутствие статистически значимых изменений можно объяснить относительно малым количеством включенных в исследование пациентов и недостаточным периодом наблюдения (6 мес.).

Ограничения исследования: сравнение не отдельных препаратов, а их комбинаций, составляющих основу вторичной профилактики ХСНФВ ЛЖ в постинфарктном периоде; исследование пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, которым не проведены чрескожные вмешательства и тромболизис в период стационарного лечения.

Заключение

Ивабрадин эквивалентно небивололу статистически значимо эффективен в уменьшении ЧСС, час-

тоты регистрации желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы, снижении количества эпизодов болевой, безболевой ишемии и продолжительности суммарной ишемии миокарда у пациентов с ХСНФВ ЛЖ в постинфарктном периоде. Комбинированное лечение с использованием ивабрадина у пациентов, перенесших Q-ИМ, с ХСН и синусовой тахикардией статистически значимо повышает ВРС и преобладание парасимпатического влияния над симпатическим. Терапевтическая эквивалентность ивабрадина небивололу позволяет рекомендовать его взамен небивололу при наличии у пациентов синусовой тахикардии и противопоказаний для назначения БАБ. Статистически незначимое увеличение амплитуды пульсовых волн при окклюзионной пробе с реактивной гиперемией является признаком имеющейся тенденции к улучшению эндотелиальной функции в результате лечения пациентов небивололом и ивабрадином. Частые и продолжительные эпизоды ишемии миокарда при ХМ в сочетании с низкой ВРС и ЭД могут быть рассмотрены в качестве возможных предикторов электрической нестабильности и нарушений ритма сердца.

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

Литература/References

- ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Heart Fail Rev. 2015;20(2):193-201. doi:10.1007/s10741-014-9453-8.
- Gilyarevskiy SR, Golshmid MV, Kuz'mina IM. Therapeutic effect on heart rate: apparent simplicity and real complexity. Medical advice. 2016;13:74-80. (In Russ.) Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Терапевтическое воздействие на частоту сердечных сокращений: видимая простота и реальная сложность. Медицинский совет. 2016;13:74-80. doi:10.21518/2079-701X-2016-13-74-80.
- Andreichev N, Galeeva Z. The pulsating and anti-ischemic effects of ivabradine. The Doctor. 2011;2:48-52. (In Russ.) Андреичев Н., Галеева З. Пульсурежающий и антиишемический эффекты ивабрадина. Врач. 2011;2:48-52.
- Reil JC, Tardif JC, Ford I, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2013;62(21):1977-85. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.027.
- Drapkina OM, Dikur ON, Ashihmin Yal, et al. Endothelial function in high-risk arterial hypertension patients. Arterial hypertension. 2010;16(2):156-63. (In Russ.) Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):156-63. doi:10.18705/1607-419X-2010-2.
- Mangiacapra F, Colaiori I, Ricottini E, et al. Heart Rate reduction by ivabradine for improvement of endothelial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study. Clin Res Cardiol. 2017;106(1):69-75. doi:10.1007/s00392-016-1024-7.
- Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using the Angioscan-01 hardware-software complex. Polyclinic. 2012;2(1):70-4. (In Russ.) Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса "Ангиоскан-01". Поликлиника. 2012;2(1):70-4.
- Travnikova EO, Zagidullin NSh. Comparison of ivabradine and metoprolol tartrate on heart rate variability in patients with angina pectoris. Modern problems of science and education. 2014;5. (In Russ.) Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш. Сравнение влияния ивабрадина и метопролола тартрата на вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения. Современные проблемы науки и образования. 2014;5: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15119> (дата обращения: 03.01.2020).
- Amosova YeN, Yao Xu, Bezrodnyi AB, et al. Comparative assessment of heart rate control with combination of ivabradine and metoprolol and metoprolol alone on heart rate variability and its systolic function in patients with Q-wave myocardial infarction and left ventricular ejection fraction <45%. Ukrain cardiology journal. 2012;4:23-30. (In Russ.) Амосова Е.Н., Яо Сюй, Безродный А.Б. Сравнительная оценка влияния контроля частоты сокращений сердца с помощью комбинации ивабрадина и метопролола и монотерапии метопрололом на вариабельность ритма сердца и его систолическую функцию у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q, с фракцией выброса левого желудочка менее 45%. Украинский кардиологический журнал. 2012;4:23-30.
- Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(3):229-35. doi:10.1007/s40256-013-0060-1.
- Dias da Silva VJ, Tobaldini E, Rocchetti M, et al. Modulation of sympathetic activity and heart rate variability by ivabradine. Cardiovasc Res. 2015;108(1):31-8. doi:10.1093/cvr/cvv180.
- Abdullaev AA, Gafurova RM, Islamova UA, et al. Heart rate variability in patients after myocardial infarction with different drug regimens. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(4):438-46. (In Russ.) Абдуллаев А.А., Гафурова Р.М., Исламова У.А. и др. Вариабельность ритма сердца у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, при разных медикаментозных схемах лечения в раннем постинфарктном периоде. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(4):438-46. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-4-438-446.
- Kleinbongard P, Gedik N, Witting P, et al. Pleiotropic heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. Br J Pharmacol. 2015;172(17):4380-90. doi:10.1111/bph.13220.
- Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur. Heart J. 2012;33:829-37. doi:10.1093/eurheartj/ehs304.
- Bulaeva NI, Golukhova EZ. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. Creative cardiology. 2013;1:14-22. (In Russ.) Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Креативная кардиология. 2013;1:14-22.

Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра

Тарловская Е. И., Михайлова Ю. В.

Цель. Изучить частоту приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и возможные нежелательные явления у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), госпитализированных в городской центр лечения ХСН (г. Нижний Новгород).

Материал и методы. По данным локального регистра в исследование включены 336 больных (156 — мужчин и 180 — женщин, средний возраст — 71 (63; 80), госпитализированных в городской центр лечения ХСН г. Нижний Новгород с 1 февраля до 1 ноября 2019г. Обследование и лечение пациентов проводили согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам. По результатам эхокардиографии сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) диагностирована у 70% больных, СН с промежуточной фракцией выброса — у 20%, низкой фракцией выброса — у 10% пациентов. По факту приема НПВС амбулаторно больных распределили на 2 группы: НПВС+ (n=63) и НПВС- (n=273).

Результаты. Среди госпитализированных пациентов 18,7% принимали НПВС амбулаторно, самостоятельно без назначения врача, чаще неселективные, преимущественно внутрь, для купирования артралгий. Частота экстренных госпитализаций в связи с острой декомпенсацией ХСН в зависимости от приема НПВС достоверно не различалась. В группе приема НПВС в 3 раза чаще диагностировали острое повреждение почек и в 10 раз чаще при приеме НПВС ≥ 1 раза/нед. Анемию диагностировали с большей частотой в группе НПВС+, при приеме НПВС ≥ 1 раза/нед. В группе приема НПВС значимо чаще диагностировали анемию 2-4 степени тяжести.

Заключение. Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВС с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты, принимающие НПВС, чаще имели в анамнезе фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения. В группе приема НПВС были выше частота острого повреждения почек и анемии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нестероидные противовоспалительные средства, гипертрофия левого желудочка, острое повреждение почек, анемия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Тарловская Е. И. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Михайлова Ю. В.* — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-0942-6070.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sailor94mihailova@yandex.ru

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОПП — острое повреждение почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 21.12.2019

Рецензия получена 31.12.2019

Принята к публикации 04.01.2020



Для цитирования: Тарловская Е. И., Михайлова Ю. В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3677
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3677

Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks

Tarlovskaya E. I., Mikhailova Yu. V.

Aim. To study the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and possible adverse events in patients with cardiovascular diseases and heart failure (HF) hospitalized in the Heart Failure Therapy Center (Nizhny Novgorod).

Material and methods. According to the local register, the study included 336 patients (men — 156 and women — 180, average age — 71 (63; 80)), hospitalized in Heart Failure Therapy Center in Nizhny Novgorod from February 1 to November 1, 2019. Examination and treatment of patients was performed based on current clinical practice guidelines and standards. According to the results of echocardiography, HF with preserved ejection fraction was diagnosed in 70% of patients, HF with mid-range ejection fraction — in 20%, and HF with reduced ejection fraction — in 10%. Based on data on the outpatient NSAIDs taking, all participants were divided into 2 groups: NSAID+ (n=63) and NSAID- (n=273).

Results. Among hospitalized patients, 18,7% of patients took NSAIDs on an outpatient basis, without a doctor's prescription, more often non-selective, mainly by

mouth, for stopping arthralgia. The frequency of emergency hospitalizations due to acute HF decompensation depending on the NSAIDs taking did not significantly differ. In the NSAID+ group, acute kidney injury was diagnosed 3 times more often and 10 times more often when NSAIDs were taken ≥ 1 times a week. Anemia was diagnosed more often in the NSAID+ group, when taking NSAIDs ≥ 1 times a week. In the NSAID+ group, grade 2-4 anemia was significantly more often diagnosed. **Conclusion.** None of the patients took the recommended NSAIDs with a low cardiovascular risk. Patients taking NSAIDs were more likely to have a history of atrial fibrillation and acute cerebrovascular accident. Patients from the NSAID+ group had the higher incidence of acute kidney injury and anemia.

Key words: heart failure, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, left ventricular hypertrophy, acute kidney injury, anemia.

Relationships and Activities: not.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod. Russia.

Tarlovskaya E.I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Mikhailova Yu.V. ORCID: 0000-0002-0942-6070.

For citation: Tarlovskaya E.I., Mikhailova Yu.V. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3677 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3677**Received:** 21.12.2019 **Revision Received:** 31.12.2019 **Accepted:** 04.01.2020

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее часто назначаемых лекарств в мире. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет [1]. Суммарно за 2017г объем продаж НПВС в России составил 125 млн упаковок, среди которых 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,67 млн — на инъекционные формы [2].

Использование НПВС может быть связано с широким спектром нежелательных явлений, затрагивающих сердечно-сосудистую, цереброваскулярную и желудочно-кишечную системы, почки, печень и кожу.

Хотя абсолютный риск, связанный с НПВС, может быть относительно низким, широкое распространение этих препаратов делает их влияние на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) серьезной проблемой в клинической практике во всем мире. В 2015г Food and Drug Administration (FDA) в США усилила существующее предупреждение о том, что НПВС увеличивают вероятность сердечного приступа или инсульта, развития сердечной недостаточности (СН), в котором было указано, что риск может возникнуть уже в первые недели использования НПВС и может возрасти при более длительном применении и при более высоких дозах [3].

Согласно современным клиническим рекомендациям, применение НПВС не рекомендовано пациентам с хронической СН (ХСН), пациентам, получающим низкие дозы аспирина, принимающим антикоагулянты. Тем не менее, в реальной клинической практике эти рекомендации не соблюдаются, так, в ряде исследований показано, что среди пациентов старше 65 лет, получающих аспирин, 66% принимают НПВС 1 раз/нед., а 34% пациентов — ежедневно [4].

В литературе имеется мало данных регистров пациентов с СН, которые оценивали бы частоту приема НПВС и осложнения, связанные с приемом НПВС пациентами с СН.

В связи с этим целью настоящего исследования являлось изучить частоту приема НПВС и возможные нежелательные явления у пациентов с ССЗ и ХСН, госпитализированных в городской центр лечения ХСН (г. Нижний Новгород).

Материал и методы

По данным локального регистра в исследование включены 336 больных (156 — мужчин и 180 — жен-

щин, средний возраст — 71 (63;80), госпитализированных в городской центр лечения ХСН г. Нижний Новгород с 1 февраля до 1 ноября 2019г.

Всем больным выполняли клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, трансаминазы, билирубин, липидограмма, креатинин, электролиты, коагулограмма); кал на скрытую кровь; записывали электрокардиограмму, выполняли рентгенографию органов грудной клетки и эхокардиографию; использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) больного при ХСН (модификация Мареева В. Ю., 2000); тест 6-минутной ходьбы. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКФ_{CKD-EPI}. Все пациенты, включенные в исследование (локальный регистр), подписывали одобренную локальным этическим комитетом Нижегородской региональной медицинской ассоциации форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Ограничением исследования (локального регистра) можно считать количество пациентов в группах с различной частотой приема НПВС амбулаторно в зависимости от фракции выброса левого желудочка (СНсФВ в сравнении с СНпФВ и СНнФВ).

Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), Российского научного общества терапевтов (РНМОТ) и рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН). Все больные ХСН получали терапию, соответствующую клиническим рекомендациям РКО, РНМОТ и ОССН.

Электронная база данных исследования была создана с помощью Microsoft Office Excel 2019 с учетом требований, предъявляемых к современным реляционным базам данных. Статистическую обработку осуществляли с помощью специализированного пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. В качестве теста на нормальность распределения признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова и тест Шапиро-Уилка. Рассчитывали: Ме (медиана) (Q_{25} ; Q_{75}). В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении 3 независимых групп данных была принята мультигрупповая величина $p_{mg} < 0,017$. При сравнении количественных показателей в 3 группах и ненормальном распределении использовали критерий Крускала-Уоллиса. Сравнение дискретных величин (качественных показателей) проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число

случаев в одной из сравниваемых групп было <5, использовали двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Результаты представлены в виде Me (медиана) (Q_{25} ; Q_{75}), в %.

Результаты

СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) диагностирована у 235 (70%) больных, СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) — у 68 (20%), СН с низкой ФВ (СНнФВ) — у 33 (10%) пациентов.

По факту и частоте приема НПВС больных распределили на 3 группы: 1 группа — НПВС+ прием ≥ 1 раз/нед. ($n=13$), 2 группа — НПВС+ <1 раз/нед. ($n=50$) и 3 группа — НПВС- ($n=273$).

Среди госпитализированных пациентов 18,75% принимали НПВС амбулаторно; преимущественно внутрь (80%), самостоятельно без назначения врача (82,5%), чаще ситуационно (79%), безрецептурные

неселективные (97%), для купирования, преимущественно, артралгий (остеоартрит — 82%, подагра — 12%, анкилозирующий спондилит — 6%). Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВС с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Из 63 пациентов, принимавших НПВС амбулаторно, каждый второй (49,2%) продолжил прием НПВС в стационаре, по назначению врача, в связи с сохраняющимся болевым синдромом.

В группе НПВС+ амбулаторно почти каждый третий пациент принимал аспирин (39,7%) или антикоагулянт (31,7%), преимущественно из группы новых оральных антикоагулянтов (80%) (табл. 1).

Пациенты с СНсФВ, принимающие НПВС ≥ 1 раз/нед. чаще в анамнезе имели фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения (табл. 2).

Уровень креатинина был выше у тех, кто принимал НПВС ≥ 1 раз/нед. ($p=0,015$), различия по расчетной скорости клубочковой фильтрации были статистически не значимы (табл. 3). Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали у 6,25% госпитализированных больных, почти в 3 раза чаще диагностировали в группе НПВС+ (12,6% против 4,7%; $p=0,002$), в 10 раз чаще при приеме НПВС ≥ 1 раз/нед. (рис. 1). ОПП развилось в стационаре

Таблица 1

Частота приема аспирина и антикоагулянтов в зависимости от частоты приема НПВС

Препараты	1 группа НПВС ≥ 1 раз/нед. ($n=13$), $n/\%$	2 группа НПВС <1 раз/нед. ($n=50$), $n/\%$	p
Аспирин	5/38,4	20/40	0,828
Антикоагулянт	4/30,7	16/32	1,0

Таблица 2

Характеристика больных в зависимости от приема НПВС и варианта СН

Заболевания	СНсФВ ($n=235$)				СНпФВ и СНнФВ ($n=101$)			
	1 группа НПВС ≥ 1 раз/ нед. $n=10/\%$	2 группа НПВС <1 раз/ нед. $n=33/\%$	3 группа НПВС- $n=192/\%$	p_{mg}	1 группа НПВС ≥ 1 раз/ нед. $n=3/\%$	2 группа НПВС <1 раз/ нед. $n=17/\%$	3 группа НПВС- ($n=81$) $n/\%$	p_{mg}
ПИКС	4/40	9/27,2	47/24,4	0,480	2/66,6	8/47	41/50,6	0,731
Стенокардия (II-IV КФК)	7/70	23/69,6	93/48,4	0,370	1/33,3	13/76,4	41/50,6	0,285
ФП/ТП	1/10	-	1/0,5	0,003	-	3/17,6	31/38,2	0,08
ГБ	10/100	31/93,9	171/89	0,820	3/100	16/94,1	79/97,5	0,916
ЧСС, в мин	84 (76;125)	74 (60;89)	80 (65;98,5)	0,100	84 (60;120)	78 (72;90)	80 (68;98,5)	0,317
САД, мм рт.ст.	125 (110;130)	140 (130;167)	130 (120;150)	0,326	150 (120;150)	130 (110;150)	130 (110;140)	0,443
ДАД, мм рт.ст.	70 (70;90)	81 (80;97)	80 (70;90)	0,114	90 (90;100)	80 (70;90)	80 (70;90)	0,257
ДКМП	-	-	7/3,6	-	-	3/17,6	16/19,7	0,625
ТЭЛА	-	-	-	-	1/33,3	-	1/1,2	0,07
ОНМК	3/30	2/6	8/4,1	0,001	-	1/5,8	9/11,1	0,820
ХОБЛ/БА	1/10	7/21,2	37/19,2	0,721	-	4/23,5	11/13,5	0,152
СД	6/60	15/45,4	60/31,2	0,021	1/33,3	6/35,2	31/38,2	0,652
ЯБ	1/10	2/6	10/5,2	0,716	1/33,3	-	6/7,4	0,121
Онкозаболевания	4/40	2/6	27/14	0,046	-	2/11,7	18/22,2	0,370
Заболевания печени	-	2/6	26/13,3	0,408	-	7/41,1	14/17,2	0,355
Заболевания почек	3/30	8/24,2	23/11,9	0,196	-	5/29,4	17/20,9	0,633
ХБП 3-5 стадий	4/40	-	14/7,2	0,063	3/100	1/5,8	9/11,1	0,145
Заболевания суставов	-	10/30,3	11/5,7	0,061	3/100	3/17,6	3/3,7	0,132

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ/БА — хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Параметры клинического анализа крови и уровни креатинина в зависимости от частоты приема НПВС

Показатели	1 группа НПВС+ ≥1 раза/нед. (n=13)	2 группа НПВС+ <1 раза/нед. (n=50)	3 группа НПВС- (n=273)	p_{mg} p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}
Гемоглобин, г/л	109,5 (84,5;136,7)	131 (118;137)	130 (116,3;142)	$p_{mg}=0,017$ $p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,026$
Гематокрит, %	31 (24,35;36,2)	37,8 (34,3;41,3)	37,8 (33,8;41,5)	$p_{mg}=0,005$ $p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,001$
Креатинин, мкмоль/л	101,75 (83,8;196,5)	70,05 (65,2;116,8)	90,15 (78,4;111,02)	$p_{mg}=0,017$ $p_{1-2}=0,015$ $p_{2-3}=0,02$
СКФ _{CKD-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	52,3 (32,3;83,4)	69,7 (50;82,6)	62,59 (47,5;81,9)	$p_{mg}=0,193$

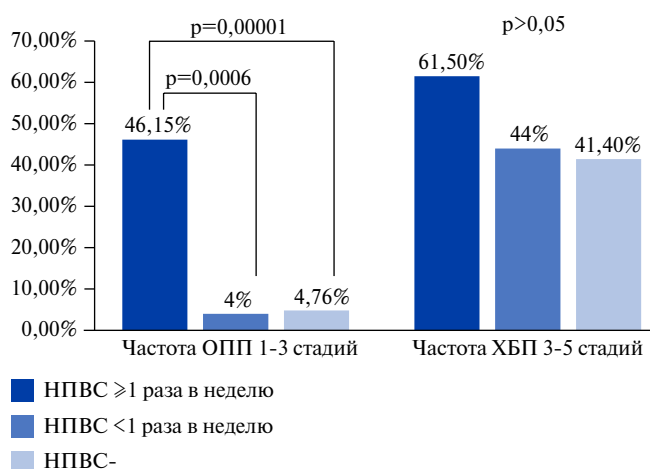


Рис. 1. Частота ОПП и ХБП в зависимости от приема НПВС.

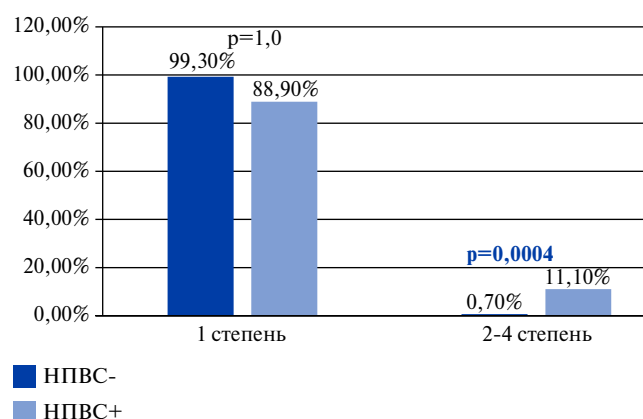


Рис. 2. Частота и тяжесть анемии в зависимости от приема НПВС.

(госпитальное), преренальное, на фоне комбинированной диуретической терапии и приема НПВС, преимущественно 1-й стадии, на фоне хронической болезни почек (ХБП) 3-5 стадий (рис. 1).

Анемия была диагностирована в целом у каждого третьего пациента (31,25% из 336). Анемию чаще диагностировали у пациентов с СНсФВ, принимающих НПВС амбулаторно ($p=0,030$). В группе пациентов, принимавших НПВС ≥ 1 раза/нед., наблюдался более низкий уровень гемоглобина и гематокрита (табл. 3). Анемия 2-4 степени тяжести (по ВОЗ) чаще встречалась у пациентов, принимающих НПВС (рис. 2).

Больных в группах НПВС+ и НПВС- госпитализировали в стационар по экстренным показаниям с одинаковой частотой (82,5 и 80,5%; $p=0,810$). Причинами экстренных госпитализаций были как острая декомпенсация СН (25,3%/25,6%), так и urgentные нарушения ритма (пароксизм фибрилляции/трепетания предсердий — 60,3%/55,3%). Различия в частоте и причинах экстренных госпитализаций между группами в зависимости от приема НПВС были незначительны (рис. 3).

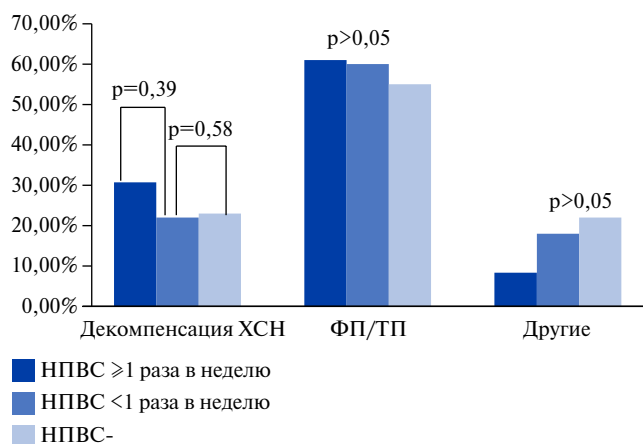


Рис. 3. Частота и причины экстренных госпитализаций в зависимости от приема НПВС.

Обсуждение

По данным нашего регистра 18,7% пациентов с тяжелой СН принимали НПВС. Негативное влияние НПВС на течение ХСН обычно связывают с задержкой натрия и воды, вторичной по отношению к снижению

синтеза простагландинов E_2 (PGE_2) и PGI_2 [5]. Эти простагландины локально синтезируются с участием фермента циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) в клетках почечной коры и юкстагломерулярных клетках. Таким образом, ингибирование фермента ЦОГ-2 НПВС может привести к увеличению объема крови, что приводит к клинически выраженной СН, особенно, у тех, у кого уже имеется желудочковая дисфункция.

По данным исследования, основанного на реальных данных почти 10 млн пациентов, принимающих НПВС, из 4 европейских стран, использование селективных и неселективных НПВС связано с повышенным риском СН, причем величина риска варьируется между отдельными НПВС и в соответствии с предписанной дозой [6].

Один из последних метаанализов 7 исследований, в которых участвовало 7543805 пациентов, принимающих НПВС по любым показаниям, показал, что использование НПВС было связано с более высоким риском развития СН, с коэффициентом риска 1,17 (95% ДИ 1,01-1,36). В другом метаанализе общий риск СН был также увеличен до 1,18 (95% ДИ 0,24-5,71) [7].

По данным нашего исследования среди пациентов, принимавших НПВС, каждый третий одновременно принимал или аспирин, или оральный антикоагулянт. Подобное сочетание является крайне нежелательным. В среднем, при комбинации НПВС с аспирином, ежегодный риск возникновения язв составляет 5,6%, а если НПВС представлены “коксибами”, то еще больше — 7,5% [8].

Согласно данным субанализа исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) при приеме НПВС одновременно с антикоагулянтом (варфарин или дабигатран) риск большого кровотечения был значительно повышен (ОР 1,68; 1,40-2,02; $p < 0,0001$), частота инсульта или системной эмболии была значительно выше (ОР 1,50; 1,12-2,01; $p = 0,007$), были чаще госпитализации (ОР 1,64; 1,51-1,77; $p < 0,0001$) [9].

По данным нашего регистра у пациентов, принимавших НПВС, чаще имела место анемия, причем значительно чаще наблюдалась тяжелая анемия, был ниже уровень гематокрита и гемоглобина, особенно, у больных, принимавших НПВС ≥ 1 раза/нед. Связь приема НПВС с анемией была показана в метаанализе исследований, где потеря фекальной крови измерялась с использованием аутологичных эритроцитов, меченных радиоактивным хромом. По данным метаанализа у пациентов, принимавших НПВС ≥ 7 дней наблюдалось увеличение потери фекальной крови от 1 до 2 мл/день по сравнению с 0,5 мл/день до приема препаратов. Причем 5% из тех, кто принимал НПВС, имели ежедневную кровопотерю ≥ 5 мл, и 1% имели ежедневную кровопотерю 10 мл или более [10].

Эксперты считают основной причиной железодефицитной анемии при приеме НПВС энтеропатию

[11], что было подтверждено в исследовании с помощью видео-капсульной эндоскопии [12].

При опросе больных факт приема НПВС амбулаторно подтверждался в большинстве случаев лишь после выявления у них болевого синдрома и установления далее способа его купирования (НПВС: местно, внутрь или инъекционно), что следует учитывать при курации пациентов в стационаре.

В нашем исследовании обращало на себя внимание, что у пациентов, принимавших НПВС, чаще встречалась ХБП 3-5 стадий и был выше уровень креатинина, в сравнении с пациентами, не получавшими НПВС. В группе пациентов, принимавших НПВС, в 3 раза чаще диагностировали ОПП. Наиболее неблагоприятным был частый прием НПВС, так, у пациентов, принимавших эти препараты ≥ 1 раза/нед., ОПП регистрировали в 10 раз чаще, чем у пациентов не получавших НПВС. Есть данные, свидетельствующие, что использование НПВС может вызвать ОПП за счет ингибирования синтеза простагландинов и, следовательно, уменьшения притока крови к почкам и/или индуцирования интерстициального нефрита [13]. Коэффициенты риска ОПП при приеме неселективных НПВС варьируют от 1,58 до 2,11 [14]. В этом отношении большую роль играют лекарственные взаимодействия: при одновременном применении НПВС и диуретиков риск ОПП очень высок (ОР — 11,6, 95% ДИ 4,2-32,2), также повышается риск при приеме НПВС и блокаторов кальциевых каналов (ОР 7,8; 95% ДИ 3,0-20,5) [15].

Ограничения исследования. Исследование может быть продолжено в виде регистра, при анализе которого будут изучены проблемы, связанные с полипрагмзией и возможными побочными эффектами препаратов, в том числе НПВС.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что прием НПВС не рекомендован пациентам с СН, среди госпитализированных пациентов с тяжелой СН 18,7% принимали НПВС амбулаторно.

Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВС с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В группе НПВС+ почти каждый 3-й пациент принимал аспирин или антикоагулянт. Пациенты, принимающие НПВС, чаще имели в анамнезе фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения, а также железодефицитную анемию, ХБП 3-5 стадий, и у них чаще развивалось ОПП во время госпитализации. Частота экстренных госпитализаций в связи с острой декомпенсацией ХСН в зависимости от приема НПВС достоверно не различалась.

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

Литература/References

1. Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, et al. Rational use of NSAIDs-balance of efficacy and safety (literature review). International journal of applied and fundamental research. 2016;6:687-96. (In Russ.) Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др., Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016;6:687-96.
2. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl.1):1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(прил.1):1-29. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29
3. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm> (7 September 2015).
4. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis-an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMC Med. 2015;13:55. doi:10.1186/s12916-015-0285-8.
5. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? Drugs Aging. 2019;36(Suppl.1):15-24. doi:10.1007/s40266-019-00660-1.
6. Andrea A, Lorenza S, Cristina V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BMJ. 2016;354. doi:10.1136/bmj.i4857.
7. Elizabeth C, Nicholas F, Sarah S, et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs&Aging. 2019; 36(Suppl.1):25-44. doi:10.1007/s40266-019-00664-x.
8. Ho KY, Gwee KA, Cheng YK, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. Journal of Pain Research. 2018;11:1937-48. doi:10.2147/JPR.S168188.
9. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, et al. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation J Am CollCardiol. 2018;72(3):255-67. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.063.
10. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes. Arthritis Res Ther 10, R7 2008. doi:10.1186/ar2355.
11. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(3):175-82. doi:10.1097/MOG.0000000000000427.
12. Contaldo A, Losurdo G, Albano F, et al. The Spectrum of Small Intestinal Lesions in Patients with Unexplained Iron Deficiency Anemia Detected by Video Capsule Endoscopy. Medicina. 2019;55:59. doi:10.3390/medicina55030059.
13. Fairweather J, Jawad AS. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): the urological perspective. BJU Int.2012;110(11):E437. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11679_4.x.
14. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Lancet. 2013;382(9894):769-79. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
15. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States Ann Fam Med. 2011;9(5):423-30. doi:10.1370/afm.1302.

Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации

Зырянов С. К., Ушкалова Е. А.

Цель. Сравнительная фармакоэкономическая оценка медикаментозных тактик ведения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с систолической дисфункцией, стабилизированных после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) (валсартан+сакубитрил или стандартная терапия с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла).

Материал и методы. Для проведения фармакоэкономического исследования были использованы методы анализа "затраты-эффективность" и влияния на бюджет. Данное исследование проводится с позиции интересов бюджета системы здравоохранения Российской Федерации и бюджетов здравоохранения отдельных регионов.

Результаты. Применение терапии с использованием препарата валсартан+сакубитрил потребует по сравнению с эналаприлом увеличения прямых медицинских затрат за 1 год на 38,5%. Стоимость года сохраненной жизни (LYG) при использовании препарата валсартан+сакубитрил составила 307 294 руб. При расчете на целевую популяцию пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, в Российской Федерации численностью 200 769 человек, применение препарата валсартан+сакубитрил в течение 1 года потребует дополнительных затрат 4,4 млрд руб. и позволит сохранить почти 17 тыс. жизней и предотвратить 126 тыс. вызовов скорой медицинской помощи и 33,9 тыс. повторных госпитализаций, в том числе более 6,5 тыс. в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Заключение. Применение препарата валсартан+сакубитрил у пациентов с ХСН, госпитализированных по поводу ОДСН, не только экономически оправдано, но и значительно улучшает прогноз у данной категории пациентов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, анализ затраты-эффективность, валсартан+сакубитрил, годы сохраненной жизни, анализ влияния на бюджет.

Отношения и деятельность. Статья опубликована по заказу и финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" в соответствии с внутренними политиками ООО "Новартис Фарма" и действующим законодательством РФ. Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения автора.
ID 1291248/HEOR/A4/7000/12.19

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Зырянов С. К.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Ушкалова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4165-1726.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sergey.k.zyryanov@gmail.com

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ЖНВЛП — жизненно-необходимые и важнейшие лекарственные препараты, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОНЛС — (федеральный льготный перечень для) обеспечения необходимыми лекарственными средствами, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СМП — скорая медицинская помощь, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 26.12.2019

Рецензия получена 07.01.2020

Принята к публикации 08.01.2020



Для цитирования: Зырянов С. К., Ушкалова Е. А. Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3690

doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3690

Comparative pharmacoeconomic analysis of medication for patients after acute decompensated heart failure

Zyryanov S. K., Ushkalova E. A.

Aim. Pharmacoeconomic comparison of medication management strategies (valsartan+sacubitril) for patients with heart failure (HF), stabilized after an episode of acute decompensated heart failure (ADHF).

Material and methods. "Cost — effectiveness analysis" and "Budget impact analysis" were used. The study is conducted in terms of the interests of Russian Federation health care system and budgets of individual regions.

Results. The use of valsartan+sacubitril combination will require an increase in direct medical costs for 1 year by 38,5% compared with enalapril. The cost of one life year gained when using the valsartan+sacubitril combination was 307,294 rubles. When estimating data for the target ADHF population (n=200,769), valsartan+sacubitril will require additional 4.4 billion rubles per year. At the same time, this will save almost 17 thousand lives and prevent 126 thousand ambulance calls and 33,9 thousand rehospitalizations, including more than 6,5 thousand in the intensive care unit.

Conclusion. The use of valsartan+sacubitril combination in HF patients hospitalized with ADHF is cost-effective management strategy that significantly improves the prognosis in this category of patients.

Key words: heart failure, cost-effectiveness analysis, valsartan+sacubitril, life years gained, budget impact analysis.

Relationships and Activities. The article was published by order and financial support of Novartis Pharma LLC in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The opinion of Novartis Pharma LLC may differ from the opinion of the authors.

ID 1291248/HEOR/A4/7000/12.19

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Zyryanov S. K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Ushkalova E. A. ORCID: 0000-0003-4165-1726.

Received: 26.12.2019 Revision Received: 07.01.2020 Accepted: 08.01.2020

For citation: Zyryanov S. K., Ushkalova E. A. Comparative pharmacoeconomic analysis of medication for patients after acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3690 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3690

Одной из самых актуальных проблем современной кардиологии является сердечная недостаточность (СН) в связи с высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом заболевания. В настоящее время во всем мире насчитывается 26 миллионов пациентов с СН [1].

В Российской Федерации (РФ) распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-IV функционального класса (ФК) по NYHA в популяции составляет до 8,5% (12,35 млн человек), тяжелая ХСН (III-IV ФК) встречается у 3,1% населения (4,5 млн человек) [2]. Смертность при ХСН составляет 6% в год и превышает общепопуляционную в 10 раз [2]. Высокие показатели смертности, а также повторных госпитализаций, требуют поиска новых эффективных подходов к терапии ХСН. При этом результаты как российских, так и международных исследований показывают, что максимальный уровень смертности и повторных госпитализаций наблюдается в течение первых 30-60 дней после госпитализации.

Несмотря на многочисленные многообещающие программы клинических разработок, в последние годы отмечается недостаток достижений, относящихся к решению проблемы СН. Основными лекарственными препаратами для лечения больных СН на протяжении многих лет неизменно остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и диуретики [2, 3].

Необходимо отметить, что в 2016г в России был зарегистрирован препарат с новым механизмом действия — надмолекулярный комплекс валсартан+сакубитрил, который одновременно блокирует рецепторы ангиотензина II 1-го типа за счет валсартана и активность неприлизина — за счет активного метаболита сакубитрила [4].

Валсартан+сакубитрил — первый в своем классе ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), является инновационным терапевтическим вариантом для лечения ХСН. Результаты клинического исследования PARADIGM-HF продемонстрировали значимое снижение сердечно-сосудистой смертности, смертности по любой причине и частоты госпитализации по причине ХСН в группе валсартан+сакубитрил по сравнению с иАПФ (эналаприлом) [4].

Лекарственный препарат валсартан+сакубитрил уже успешно зарекомендовал себя в практике Российского здравоохранения, что подтверждено фактами его включения как в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), так и в Перечень лекарственных препаратов для меди-

цинского применения, в т.ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций [5].

В 2019г опубликованы результаты исследования PIONEER-HF: мультицентрового рандомизированного двойного слепого 8-недельного исследования с активным контролем по изучению эффективности и безопасности госпитальной инициации использования лекарственного препарата валсартан+сакубитрил по сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, стабилизированных после эпизода острой декомпенсации СН (ОДСН) [6]. Результаты данного исследования продемонстрировали, что при госпитальной инициации лекарственного препарата валсартан+сакубитрил после стабилизации состояния при ОДСН и последующей терапии в течение 8 нед. наблюдается улучшение прогноза за счет снижения относительного риска повторных госпитализаций на 44% и численного снижения относительного риска смерти на 34% [6]. В ряде клинико-экономических исследований неоднократно было продемонстрировано: в структуре общих затрат, связанных с ведением больных с ХСН, самыми значимыми являются расходы на госпитализацию [7, 8].

Таким образом, полученные в исследовании PIONEER-HF результаты [6], вместе с уже известными данными исследования PARADIGM-HF [4], открывают дополнительные возможности для рационального распределения бюджетных средств локальных систем здравоохранения.

Учитывая вышеизложенное, цель данной работы — проведение сравнительной фармакоэкономической оценки медикаментозных тактик ведения больных с ХСН со сниженной ФВ, стабилизированных после эпизода ОДСН (валсартан+сакубитрил и стандартная терапия с использованием иАПФ эналаприла).

В ходе исследования были решены следующие задачи:

1. Рассчитана прогнозируемая разница в затратах на ведение больных с ХСН и сниженной ФВ, госпитализированных по поводу ОДСН, при инициации лекарственной терапии в стационаре и дальнейшем продолжении ее в амбулаторных условиях.

2. Проведен анализ влияния исходов используемых тактик терапии на региональный бюджет.

Материал и методы

Фармакоэкономический анализ проведен с использованием методов анализа затрат [9], клинико-

экономического анализа “затраты — эффективность” [10] и анализа влияния на бюджет [11] в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ “Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи” Минздрава России.

Данное исследование проводится с позиции интересов бюджета системы здравоохранения РФ и бюджетов здравоохранения отдельных регионов.

Для проведения клинко-экономического анализа была построена фармакоэкономическая модель, в которой в анализируемую популяцию включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, с диагностированной ХСН с систолической дисфункцией, выписанные после госпитализации по поводу ОДСН. В отличие от ранее проведенного нами исследования [12], в котором клинко-экономический анализ проводился для амбулаторной популяции пациентов с наличием коморбидной патологии, в данной работе в анализ включались пациенты, получающие сравниваемые альтернативные варианты лечения в течение 1 года после госпитализации по поводу ОДСН. Пациенты включались вне зависимости от наличия у них сопутствующих заболеваний.

В анализе “затраты-эффективность” в каждой сравниваемой группе было по 1 тыс. больных, в анализе влияния на бюджет — расчетное число больных, удовлетворяющих критериям включения, в исследуемом регионе.

Моделирование проводилось с временным горизонтом 1 год, что соответствует принятому в РФ периоду планирования бюджетов.

Критерием эффективности в данном клинко-экономическом анализе являлся показатель LYG — годы сохраненной жизни.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: подборка рандомизированных клинических исследований, метаанализов в рецензируемой литературе, посвященных эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив, найденных в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, elibrary.ru по ключевым словам “clinical trials”, “meta-analysis”, “economics”, “pharmaceutical”, “cost”, “model”, “evaluation”, “heart failure”, “sacubitril”, “valsartan”, “chronic” и другим.

Препараты сравнения. В рамках данного исследования сравнивались следующие альтернативные подходы к лечению:

- стандартная терапия ХСН с использованием в качестве иАПФ препарата эналаприл в дозе 10 мг 2 раза/сут. (включен в список ЖНВЛП и Федеральный льготный перечень для Обеспечения Необходимыми Лекарственными Средствами (ОНЛС) [5];
- терапия ХСН, включающая инновационный препарат валсартан+сакубитрил в дозе 200 мг 2 раза/сут., что соответствовало режиму лечения в рамках исследования PARADIGM-HF [4].

Использование ресурсов здравоохранения. В расчете затрат учитывались прямые медицинские затраты, связанные с лечением ХСН. При этом предполагалось, что группы не отличались по терапевтическим вмешательствам, за исключением вышеуказанных препаратов. Таким образом, затраты, которые соответствовали терапевтическим вмешательствам, указанным в Клинических рекомендациях по СН [2], но не связанные с назначением иАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), либо АРНИ, были равны и учету не подлежали, за исключением стоимости вновь инициированной инсулинотерапии, вероятность которой снижалась на фоне применения препарата валсартан+сакубитрил [13]. Стоимость лечения в стационаре, стоимость вызова скорой медицинской помощи (СМП) и стоимость лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) рассчитывались на основании тарифов на медицинские услуги, утвержденных Тарифным соглашением на оплату медицинской помощи, оказываемой по программе общего медицинского страхования (ОМС) г. Москвы на 2019г [14].

Стоимость одного случая госпитализации по поводу ОДСН составила 62 347,83 руб., стоимость одного случая госпитализации в ОРИТ составила 133 835,34 руб. Расчет проводился исходя из допущения, что длительность интенсивной терапии составляла 4 дня, и после стабилизации пациента в ОРИТ следовала полноценная госпитализация в отделение кардиологического или терапевтического профиля.

Стоимость услуг СМП в случае ухудшения течения ХСН составила 4 489,65 руб. Стоимость эналаприла в рамках стандартного лечения рассчитывалась как средняя цена по данным закупок в бюджетных каналах в 2019г (<http://zakupki.gov.ru>). При расчете средней цены учитывались как оригинальные, так и воспроизведенные лекарственные препараты, что является консервативным подходом при оценке стоимости применяемых в рамках стандартной терапии лекарственных средств и точнее отражает реальную практику. Стоимость лечения препаратом эналаприл в течение месяца в дозе 20 мг/сут. составила 71,6 руб. в мес. Стоимость препарата валсартан+сакубитрил указана в соответствии с реестром предельных отпускных цен лекарственных препаратов [15]. С учетом налога на добавленную стоимость 10% и оптовой надбавки 5% стоимость 1 упаковки препарата (200 мг; 28 таблеток) составила 2 229 руб. Стоимость инсулинотерапии в течение 1 года рассчитана на основании средней стоимости препаратов инсулина по данным закупок в бюджетных каналах в 2019г (<http://zakupki.gov.ru>) и минимальной суточной дозы 40 ЕД [16]. Затраты на инсулинотерапию составили 15 640 руб. на пациента в год (1 303 руб. в мес.).

Среди пациентов с ХСН и сахарным диабетом (СД), не требующих инсулинотерапии, вероятность возник-

Таблица 1

Относительные риски и частоты клинически значимых событий в расчете на 1 мес.

Событие	Частота/относительный риск	Источник данных
Вероятность поступления в ОРИТ	0,15	средневзвешенное из [20]
Потребность в услугах скорой помощи без госпитализации, на 1 пациента	0,24	[18]
Частота амбулаторных визитов, стандартная терапия	0,53%	[19]
Частота амбулаторных визитов, валсартан+сакубитрил	0,46%	[19]
Относительный риск необходимости вызова СМП	0,7	[19]
Относительный риск необходимости госпитализации в ОРИТ	0,82	[19]
Относительный риск смерти в первые 2 мес. после госпитализации	0,66	[6]
Относительный риск повторной госпитализации в первые 2 мес. после госпитализации	0,56	[6]
Относительный риск смертельных исходов в течение оставшегося времени (10 мес.)	0,84	[21]
Относительный риск повторной госпитализации в оставшееся время (10 мес.)	0,79	[21]

Сокращения: СМП — скорая медицинская помощь, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

новения необходимости в инициации инсулинотерапии была рассчитана по данным Seferovic JP, et al. [13]. Так как в исследовании были приведены числовые данные за весь период клинического исследования, данные за 1 год были получены оцифровкой с помощью приложения WebPlotDigitizer графика развития зависимости от инсулина от времени из исследования Seferovic JP, et al. Распространенность СД среди пациентов с ХСН считали соответствующей российскому исследованию ОРАКУЛ [17]. При этом предполагалось, что пациентам с СД уже назначена вся требуемая для лечения СД терапия, и вероятность инициации инсулинотерапии зависит только от сравниваемых в данном исследовании вариантов лечения.

При оценке стоимости смертельного исхода предполагалось проведение аутопсии второй категории сложности, стоимость которой равна 7 173,38 руб. в соответствии с Тарифным соглашением на оплату медицинской помощи по программе ОМС г. Москвы на 2019г [14].

Ключевые допущения:

- После терапии в ОРИТ пациенты с ОДСН переводятся для полноценной общетерапевтической госпитализации в терапевтическое или кардиологическое отделение для дальнейшей терапии.
- В ходе госпитализации пациентам назначаются блокаторы РААС, стоимость которых включается в стоимость госпитализации.
- При расчете стоимости стандартной терапии учитываются параметры воспроизведенного лекарственного препарата эналаприл.
- Частоты не приводящих к госпитализации вызовов СМП и внеочередных амбулаторных визитов распределены равномерно в течение периода исследования.

Также предполагалось, что в течение 2 мес. после госпитализации по поводу ОДСН эффект терапии с использованием препарата класса АРНИ соответствовал результатам исследования PIONEER-HF (пациенты, выписанные после госпитализации по поводу ОДСН), в течение оставшихся 10 мес. после госпитализации эффект терапии соответствовал результатам исследования PARADIGM-HF (амбулаторная популяция пациентов). Такое предположение

представляется правомерным, т.к. в исследовании PARADIGM-HF до рандомизации все пациенты в течение вводного периода проходили терапию валсартаном+сакубитрилом [4], т.е. пациенты не были наивными с точки зрения терапии препаратом валсартан+сакубитрил.

Так как в исследованиях PIONEER-HF и PARADIGM-HF в качестве препарата сравнения использовался иАПФ эналаприл, в данном расчете сравнение по стоимости терапии также проводится с эналаприлом в дозе 20 мг/сут., что соответствует 50% от терапевтической дозы [2]. Дозировка 20 мг/сут. также соответствует дозировкам эналаприла, использовавшимся в исследованиях PIONEER-HF и PARADIGM-HF [6, 4].

Уровень смертности и частота госпитализаций в Российской популяции пациентов учитывалась на основании исследования ОРАКУЛ-РФ [17]. Для определения уровня смертности и повторных госпитализаций за 60 дней (временная точка, для которой в публикации не указаны значения) на основе экспериментальных данных построены аппроксимирующие графики и определены соответствующие функции (для смертности: $y=0,1189 \cdot \ln(t)-0,2773$, для частоты повторных госпитализаций $y=0,1279 \cdot \ln(t)-0,1359$, MS Excel 2016), с помощью которых были рассчитаны недостающие значения.

Частота не потребовавших госпитализации вызовов СМП пациентам с ХСН в Российской популяции предполагалась соответствующей исследованию Бердникова СВ, 2013 [18]. В качестве источника данных по частоте внеочередных амбулаторных визитов были использованы данные исследования PARADIGM-HF [19]. Частоты и относительные риски анализируемых в работе событий приведены в таблице 1.

Анализ влияния на бюджет осуществлялся согласно «Методическим рекомендациям ФГБУ «ЦЭКММП» Минздрава России по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» [11]. Влияние на бюджет оценивалось в аналитическом сценарии длительностью 1 год, в ходе которого сравни-

вались прямые затраты системы здравоохранения на лечение ХСН. Выбор длительности сценария был обусловлен тем, что бюджет региональных фондов ОМС и систем здравоохранения планируются на 1 год.

Проведен расчет популяции пациентов в РФ, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности по крайней мере 1 раз в течение года, имеющих систолическую дисфункцию, получающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (иАПФ или БРА) и не имеющих ограничений по артериальному давлению к назначению препаратов группы АРНИ.

Размер популяции пациентов был рассчитан на основании данных о количестве пациентов, госпитализированных по сердечно-сосудистым причинам, которое составило 5,23 млн человек [22]. Далее было определено число пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, численность которой составила 16,8% [2], после вычета 60% повторных госпитализаций [2], численность популяции пациентов составила 549 тыс. человек. После этого были выделены пациенты с систолической дисфункцией — такой подход был выбран с учетом того, что в соответствии с российскими клиническими рекомендациями пациентам с систолической дисфункцией нужно вести по тем же принципам, что и пациентов с СН и низкой ФВ [2], численность группы составила 258 100 человек. Далее из популяции были выделены пациенты, получавшие блокаторы РААС до госпитализации, с систолическим артериальным давлением >110 мм рт.ст. [17]. В результате популяция пациентов для проведения анализа влияния на бюджет составила 200 769 человек. Для групп стандартной терапии и применения препарата валсартан+сакубитрил проводился расчет прямых медицинских затрат с учетом клинических результатов их использования.

Результаты

Структура прямых медицинских затрат на лечение пациентов с ХСН представлена в таблице 2.

Полученные результаты показывают, что при применении препарата валсартан+сакубитрил снижаются затраты на оказание медицинской помощи (без учета затрат на лекарственную терапию) за счет значимого сокращения числа госпитализаций, в т.ч. госпитализаций в ОРИТ, необходимости в скорой медицинской помощи и внеочередных амбулаторных визитах и снижения потребности в инициации инсулинотерапии. При этом увеличение общих прямых медицинских затрат за 1 год для 1 тыс. пациентов составило 22,2 млн руб., что соответствует повышению затрат на 38,5%. Применение препарата валсартан+сакубитрил в течение 1 года позволяет сохранить 85 жизней на каждую тысячу пациентов.

Анализ затраты-эффективность. Как уже неоднократно упоминалось, препарат валсартан+сакубитрил на сегодняшний день является единственным представителем группы АРНИ, и его использование

для лечения больных ХСН оказывает значимое влияние на снижение показателей смертности [4, 6].

В результате проведенного нами исследования показано, что на каждую 1 тыс. пролеченных пациентов дополнительно сохранено 77,3 года жизни, стоимость года сохраненной жизни (CER_{LYG}) при использовании препарата валсартан+сакубитрил составила 308 550 руб.

В случае, если лекарственный препарат представляет собой новый подход к лечению, для проведения клинико-экономической оценки “затраты-эффективность” приемлемо использовать прецедентный подход, т.е. сравнить показатели “затраты-эффективность” инновационных продуктов, используемых для решения проблем аналогичного уровня с точки зрения системы здравоохранения.

Мы сочли целесообразным сравнить показатель стоимости года сохраненной жизни при использовании препарата валсартан+сакубитрил с аналогичным показателем, полученным при изучении применения инновационных продуктов для фармакотерапии СД типа 2 — ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — эмпаглифлозина и одного из последних представителей группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа — алоглиптина [23]. Оба продукта, как и валсартан+сакубитрил, входят в перечни ЖНВЛП и ОНЛС, что подтверждает их социальную значимость.

В результате проведенного в 2019г фармакоэкономического исследования было продемонстрировано, что CER_{LYG} для алоглиптина составляет 937 921 руб., а CER_{LYG} для эмпаглифлозина — 1 645 559 руб. [23], что в 3 и 5,3 раза выше аналогичного показателя для препарата валсартан+сакубитрил.

Представленные данные позволяют заключить, что использование препарата валсартан+сакубитрил является оправданным и целесообразно с точки зрения отечественной системы здравоохранения.

Анализ влияния на бюджет. При анализе влияния на бюджет показано, что затраты на лечение пациентов с ХСН в течение 1 года после госпитализации по поводу ОДСН в случае стандартной терапии составят 11,6 млрд руб., а в случае терапии валсартаном+сакубитрилом составят 16,0 млрд руб. Таким образом, при расчете на целевую популяцию пациентов в РФ (численностью 200 769 человек), применение препарата валсартан+сакубитрил в течение 1 года потребует дополнительных затрат 4,4 млрд руб., что соответствует увеличению затрат бюджета на лечение пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН на 38,3% (табл. 3).

Также следует отметить, что применение препарата валсартан+сакубитрил в данной популяции позволит сохранить 16 976 жизней и предотвратить 126 402 вызова скорой медицинской помощи и 33 938 повторных госпитализаций, в т.ч. 6 523 в ОРИТ.

Анализ чувствительности. Устойчивость результатов моделирования проанализирована с помощью одно-

Таблица 2

Прямые медицинские затраты на 1 год лечения группы 1 000 пациентов

Медицинские услуги	Затраты для группы валсартана+сакубитрила (руб.) N=1000	Затраты для группы эналаприла (руб.) N=1000
Госпитализация	21 613 215	32 152 339
Потребность в ОРИТ	6 125 093	10 473 374
Скорая помощь	8 570 127	11 396 751
Внеочередные амбулаторные посещения	5 477	5 693
Инсулинотерапия	68 593	76 279
Смерть (аутопсия)	2 478 006	3 084 553
Затраты на оказание медицинской помощи (без лекарственной терапии)	38 860 481	57 188 989
Лекарственная терапия	41 161 785	599 796
Итого	80 022 266	57 788 785
Разница затрат	22 233 482 (38,47%)	

Сокращение: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 3

Анализ влияния на бюджет для группы пациентов численностью 200 769 человек

Параметр	Прямые медицинские (сакубитрил/валсартан)	Прямые медицинские затраты (эналаприл)
Затраты на 1 год терапии, руб.	16 066 023 500	11 602 220 444
Разница затрат, руб.	4 463 803 056	

факторного анализа чувствительности, в котором оценивалось влияние изменений стоимости препарата на результаты исследования. С этой целью проводили повышение цены лекарственного препарата валсартан+сакубитрил с шагом в 5% до достижения 25% или возникновения существенных изменений результатов анализа. Показано, что результаты исследования устойчивы к колебаниям цены на препарат.

Обсуждение

В нашей работе впервые проведено фармакоэкономическое исследование, сравнивающее применение в течение года после госпитализации инновационной терапии препаратом валсартан+сакубитрил и стандартной терапии иАПФ эналаприл у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН.

У пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, применение препарата валсартан+сакубитрил приводит к повышению прямых медицинских затрат на 38,3%. Анализ “затраты-эффективность” показал приемлемость для системы здравоохранения использования препарата валсартан+сакубитрил, т.к. установленная стоимость дополнительного года спасенной жизни значительно меньше аналогичного показателя для инновационных препаратов для лечения СД.

Применение в течение 1 года препарата валсартан+сакубитрил в Российской популяции пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН (численность — 200 769 человек), при увеличении затрат на 4,4 млрд руб., обеспечивает значительное снижение нагрузки на систему здравоохранения, главным образом, за счет уменьшения числа повторных госпитализаций, частоты госпитализаций в ОРИТ, числа вызовов СМП.

Следует отметить, что госпитализация пациента с ХСН является не только экономической, но и, в первую очередь, медицинской проблемой. Госпитальная смертность при ОДСН достигает 9%, смертность в течение года после госпитализации 43%, при этом наличие сопутствующей патологии дополнительно повышает уровень смертности пациентов с ОДСН [17]. Как известно, каждая последующая госпитализация ухудшает прогноз пациента с СН. Так, по данным Setoguchi S, et al. [24] из 14 374 госпитализированных по причине СН пациентов до четвертой госпитализации дожило только 417, медиана времени по выживаемости после четвертой госпитализации составляет всего 0,6 года. Такое отрицательное воздействие ОДСН на прогноз связано, по-видимому, с патогенезом этого состояния — при декомпенсации происходит необратимое повреждение ключевых органов мишеней: сердца, печени, почек. Об этом свидетельствует повышение уровня основных биомаркеров: аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, высокочувствительного тропонина и креатинина [25–31].

Таким образом, применение препарата валсартан+сакубитрил у пациентов с ХСН, госпитализированных по поводу ОДСН, не только экономически оправданно, но и значительно улучшает прогноз у данной категории пациентов.

Отношения и деятельность. Статья опубликована по заказу и финансовой поддержке ООО “Новартис Фарма” в соответствии с внутренними политиками ООО “Новартис Фарма” и действующим законодательством РФ. Мнение ООО “Новартис Фарма” может отличаться от мнения автора.

ID 1291248/HEOR/A4/7000/12.19

Литература/References

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
2. 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. *Kardiologiya*. 2018;58(56):5-151. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — ПК О РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(56):5-151. doi:10.18087/cardio.2475.
3. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine National guidelines for diagnostic and treatment of heart failure (4-th revision). *Russian Heart Failure Journal*. 2013;81(7):379-472. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, ПК О РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;81(7):379-472.
4. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(9):1062-73. doi:10.1093/eurjhf/hft052.
5. Order of the Government of the Russian Federation No. 2323-R of October 23, 2017. (In Russ.) Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 года № 2323-р. <https://rg.ru/2017/10/25/pravitelstvo-rasp2323-site-dok.html> (14.10.2019).
6. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539-48. doi:10.1056/NEJMoa1812851.
7. Echouffo-Tcheugui JB, Bishu KG, Fonarow GC, et al. Trends in Health Care Expenditure among U.S. Adults with Heart Failure — The Medical Expenditure Panel Survey 2002-2011. *American heart journal*. 2017;186:63-72. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.003.
8. Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokof'ev AB, et al. Clinical and economic analysis of the use of innovative drug sacubitril/valsartan in the treatment of patients suffering from chronic heart failure with reduced ejection fraction. *RMJ*. 2017;4:282-9. (In Russ.) Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., и др. Клинико-экономический анализ применения инновационного лекарственного препарата сакубитрил/валсартан в лечении пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. *Русский медицинский журнал*. 2017;4:282-9.
9. Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, Sura MV, et al. Methodical guidelines on calculation of expenses for clinical economical studies of medicines. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., и др. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России, 2017.
10. Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, Sura MV, et al. Methodical guidelines on comparative clinical economical estimation of medicine. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., и др., Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России, 2018. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf
11. Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, Sura MV, Khachatryan GR. Methodical guidelines on estimation of budget impact in frame of implementation of programs of governmental guarantees of free medical care to citizens. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России, 2018.
12. Zyryanov SK, Cheberda AE, Belousov DY. Pharmacoeconomic Analysis of Chronic Heart Failure Drug Therapy in Patients with Comorbid Conditions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):167-75. (In Russ.) Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 14(2):167-75. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-167-175.
13. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann 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. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2017;5:333-40. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
14. Tariff agreement for payment of medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance of the city of Moscow for 2019. *Mgfoms*, 2019. (In Russ.) Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год. МГФОМС, 2019.
15. State register of medicines. (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (08.11.2019).
16. Belousov DU, Afanasyeva EV. Basal insulin analogues in the diabetes mellitus type 2 control — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014;1:3-13. (In Russ.) Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа — экономические аспекты. *Качественная Клиническая Практика*. 2014;1:3-13.
17. 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.) 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.
18. Berdnikov SV. Clinical and economical efficacy of different out-patient management strategy of patients with advanced heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14;2(76):89-98. (In Russ.) Бердников С.В. Клиническая и экономическая эффективность различных стратегий амбулаторного ведения пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14;2(76):89-98.
19. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
20. van Diepen S, Bakal JA, Lin M, et al. Variation in critical care unit admission rates and outcomes for patients with acute coronary syndromes or heart failure among high- and low-volume cardiac hospitals. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(3):e001708. doi:10.1161/JAHA.114.001708.
21. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
22. Federal state statistics service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения: 13.09.2019).
23. Kalashnikova MF, Belousov DY, Cheberda AE, et al. Pharmacoeconomic analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemic control on metformin. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(1):19-44. (In Russ.) Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Фадеев В.В. Фармакоэкономический анализ применения современных пероральных сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле на метформине. *Качественная клиническая практика*. 2019;1:19-44. doi:10.24411/2588-0519-2019-10062.
24. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.041.
25. Gheorghiadu M, Pang PS. Are BNP changes during hospitalization for heart failure a reliable surrogate for predicting the effects of therapies on post-discharge mortality? *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(25):2349-52. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.075.
26. Ichiki T, Burnett JC. A new signal from B-type natriuretic peptide in ST-elevation myocardial infarction: what does it mean for B-type natriuretic peptide and innovative diagnostics? *Circulation*. 2010;122(3):229-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966358.
27. Biolo A, Fisch M, Balog J, et al. Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers. *Circulation. Heart Failure*. 2010;3(1):44-50. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.844324.
28. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(10):742-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs332.
29. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2012;122(10):471-9. doi:10.20452/pamw.1413.
30. Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. RELAX-AHF Investigators Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(2):196-206. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.005.
31. Damman K, Voors AA, Navis G, et al. Current and novel renal biomarkers in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2012;17(2):241-50. doi:10.1007/s10741-011-9254-2.

Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий

Полянская Е. А., Козиолова Н. А., Миронова С. В.

Цель. Оценить значение растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) для ранней диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Обследовано 165 пациентов, госпитализированных с пароксизмом ФП. Критерии включения в исследование: наличие персистирующей формы ФП и ФВ ЛЖ >50% по эхокардиографии (ЭхоКГ). Была сформирована когорта из 60 пациентов с персистирующей формой ФП и сохраненной ФВ ЛЖ. Пациенты были разделены на 2 равные группы по 30 человек в зависимости от наличия или отсутствия ХСН, оцененной по наличию диастолической дисфункции ЛЖ в сочетании или без увеличения левого предсердия более 34 мл/м² или индекса массы миокарда левого желудочка более 110 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин, а также увеличению показателя N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 125 пг/мл. Фракция выброса ЛЖ определялась по Simpson, оценка диастолической функции ЛЖ проводилась с определением скоростных характеристик трансмитрального кровотока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови с использованием реактива "Biomedica Group" (Австрия), sST2 — с помощью Presage ST2 (Critical Diagnostics, США) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Результаты. У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь NT-proBNP и sST2 ($r=0,726$; $p<0,05$). Для определения sST2, как диагностического критерия ХСН, была построена ROC-кривая, которая продемонстрировала, что при значении sST2 16 нг/мл и более (AUC=0,89), чувствительность метода — 80%, специфичность — 83%.

Заключение. У пациентов с персистирующей формой ФП показатель sST2 в крови более 16 нг/мл может быть использован как альтернативный NT-proBNP критерий ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Полянская Е. А. — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Козиолова Н. А.* — д. м. н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Миронова С. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0002-1788-4282.

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

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 09.01.2020

Рецензия получена 19.01.2020

Принята к публикации 19.01.2020



Для цитирования: Полянская Е. А., Козиолова Н. А., Миронова С. В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3705
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3705

Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation

Polyanskaya E. A., Koziołova N. A., Mironova S. V.

Aim. To assess the diagnostic value of soluble ST2 (sST2) for early detection of heart failure with a preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. A total of 165 patients hospitalized with AF paroxysm were examined. The inclusion criteria were the persistent AF and LVEF >50% according to echocardiography. A cohort of 60 patients with persistent AF and preserved LVEF was formed. Patients were divided into 2 equal groups of 30 people depending on the HF presence, assessed on the basis of LV diastolic dysfunction with or without left atrial enlargement >34 ml/m² or left ventricular mass index >110 g/m² in men and 95 g/m² in women, as well as an increase in the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) >125 pg/ml. LVEF was calculated using the Simpson method; assessment of LV diastolic function was carried out with determination of transmitral flow velocity characteristics and visualization of mitral annulus motion.

The NT-proBNP concentration was determined in blood serum using the Biomedica Group reagent (Austria), sST2 — using Presage ST2 (Critical Diagnostics, USA) by enzyme-linked immunosorbent assay on an Immulite 1000 analyzer (DPC, USA).

Results. In patients with HFpEF and persistent AF, the correlation analysis showed a direct strong relationship between NT-proBNP and sST2 ($r=0,726$; $p<0,05$). To assess sST2 as a diagnostic criterion for HF, ROC curve was constructed. It was shown that with sST2 ≥ 16 ng/ml (AUC=0,89), the sensitivity of the method was 80%, the specificity — 83%.

Conclusion. In patients with a persistent AF, serum sST2 concentration ≥ 16 ng/ml can be used as an alternative to the NT-proBNP criterion for early diagnosis of HFpEF.

Key words: persistent atrial fibrillation, heart failure.

Relationships and Activities: not.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Mironova S. V. ORCID 0000-0002-1788-4282.

Received: 09.01.2020 **Revision Received:** 19.01.2020 **Accepted:** 19.01.2020

For citation: Polyanskaya E. A., Koziolova N. A., Mironova S. V. Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3705
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3705

Вопрос о взаимосвязи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП) остается одним из актуальных направлений кардиологии. В большинстве исследований изучается влияние перманентной формы ФП на развитие и течение ХСН, как наиболее часто регистрируемой при недостаточности кровообращения, или формирование тахи-индуцированной кардиомиопатии при пароксизме. Результаты эпидемиологических исследований показывают 10-кратный риск развития ХСН у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП в отсутствие признаков ХСН на момент развития нарушения ритма по сравнению с лицами, не имеющими ФП [1]. Закономерности развития ХСН у больных персистирующей формой ФП в межприступный период практически не изучались.

Наличие персистирующей формы ФП регистрируется в среднем у 20% пациентов с ХСН, что предопределяет неблагоприятный прогноз и поражение органов-мишеней [1]. Эти данные обуславливают высокую значимость ранней диагностики ХСН не только у пациентов с перманентной, но и при персистирующей форме ФП, с целью применения ранней терапевтической стратегии, улучшающей прогноз.

В настоящее время для диагностики ХСН широкое распространение получили натрийуретические пептиды, в частности N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), на основании его высокой специфичности и чувствительности в отношении клинически выраженной ХСН.

К основному недостатку NT-proBNP, как диагностического критерия ХСН, относят так называемую “серую зону” его значений, когда интерпретация результата зависит не только от выраженности клинической картины и уровня фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но и ряда коморбидных состояний и заболеваний, а именно возраста, индекса массы тела, наличия ФП, хронической болезни почек.

В ряде последних исследований в качестве раннего маркера повреждения миокарда предлагается растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2). Его основными преимуществами являются независимость от фильтрационной способности почек, а также повышение концентрации при нормальных значениях NT-proBNP [2]. Фактор sST2 доказал свою диагностическую ценность у пациентов с декомпенсацией ХСН, при ХСН

со сниженной ФВ ЛЖ [3]. Данных о его диагностической значимости у больных персистирующей формой ФП и ХСН недостаточно.

Цель настоящего исследования — оценить значение sST2 для ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных персистирующей формой ФП.

Материал и методы

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

В течение 7 мес. в кардиологическом отделении обследовано 165 пациентов, госпитализированных с пароксизмом ФП. Всем пациентам проводилось одномоментное клиническое обследование на следующие сутки после восстановления синусного ритма. Критерии включения в исследование: наличие персистирующей формы ФП, выявленной по данным анамнеза, записям в амбулаторной карте, и подтвержденной по электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или по суточному мониторингу ЭКГ длительностью более 30 сек, при длительности пароксизма более 7 дней, купирующегося кардиоверсией; наличие сохраненной ФВ ЛЖ. Критерии невключения в исследование: острый коронарный синдром в течение 3 мес. до начала исследования; острая или декомпенсированная ХСН в течение 3 мес. до начала исследования; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе давностью менее 3 мес.; впервые выявленная, пароксизмальная, длительно персистирующая и перманентная формы ФП, синдром слабости синусового узла; имплантация искусственного водителя ритма; выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; ревматические пороки сердца; протезы клапанов; тяжелые заболевания почек и печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Оценка структурно-функционального состояния ЛЖ производилась с помощью аппарата VIVID 7 (GE Healthcare, США). ФВ ЛЖ определяли по методу

Таблица 1

Диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых (n=60)

	Первая группа (NT-proBNP <125 пг/мл, n=30)	Вторая группа (NT-proBNP >125 пг/мл, n=30)	p
ФВ ЛЖ, %	59,2 [53,4; 63,2]	63,4 [58,3; 66,4]	0,065
Е/А	1,00 [0,78; 1,30]	0,83 [0,66; 1,01]	0,096
e' septale, м/с	7,2 [5,4; 7,9]	6,0 [5,4; 7,0]	0,158
e' laterale, м/с	10,3 [7,6; 12,2]	8,8 [6,1; 9,7]	0,012
e' среднее, м/с	9,1 [7,2; 11,8]	7,8 [5,9; 9,8]	0,003
E/e' septale	11,0 [9,2; 15,5]	15,8 [12,7; 18,9]	<0,001
E/e' laterale	9,7 [8,4; 14,0]	13,7 [11,8; 16,7]	<0,001
E/e' среднее	10,9 [9,0; 18,1]	14,1 [11,3; 18,4]	<0,001
Nt-proBNP, пг/мл	59,6 [11,8; 104,9]	192,0 [167,4; 356,9]	<0,001
sST2, нг/мл	4,7 [3,8; 15,0]	19,1 [16,0; 32,4]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	99,8 [88,3; 115,7]	110,4 [90,6; 136,9]	0,301
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	28,9 [19,2; 34,1]	33,8 [27,2; 43,1]	0,023

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Simpson. ФВ ЛЖ >50% считали сохраненной. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана. Определяли следующие показатели: максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (Е), максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (А), их соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления ЛЖ, скорость движения в области межжелудочковой перегородки (septale e'), в области боковой стенки (laterale e'), их среднее значение (среднее e'), соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к среднему e' (Е/е'). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови с использованием реактива "Biomedica Group" (Австрия), sST2 — с помощью Presage ST2 (Critical Diagnostics, США) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Для верификации диагноза ХСН принимался уровень NT-proBNP >125 пг/мл.

По итогам обследования была сформирована когорта из 60 пациентов с персистирующей формой ФП и сохраненной ФВ ЛЖ. Пациенты были разделены на 2 равные группы по 30 человек в зависимости от наличия или отсутствия ХСН, оцененной по наличию диастолической дисфункции ЛЖ в сочетании или без увеличения левого предсердия >34 мл/м² или индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >110 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин, а также увеличению показателя NT-proBNP >125 пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием

критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений при нормальном распределении ($M \pm SD$), расчет медианы, 1-й и 3-й квартили осуществлялся при ненормальном распределении ($Me [LQ; UQ]$). Для качественных номинальных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). При сравнении качественных порядковых и количественных показателей при ненормальном распределении применялись непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни и критерий Хи-квадрат (χ^2). Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а также методом линейной и экспоненциальной регрессии. За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принят $p < 0,05$.

Оценка операционных характеристик диагностического способа осуществлялась с помощью метода построения ROC-кривой и расчетом количественного показателя AUC >0,5. Для этого была определена точка разделения уровня sST2, составившая 16 нг/мл для пациентов с персистирующей ФП.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, забором биологического материала, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Таблица 2

Диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых (n=60)

	Первая группа (sST2 <16 нг/мл, n=26)	Вторая группа (sST2 >16 нг/мл, n=34)	p
ФВ ЛЖ, %	63,5 [60,1; 66,4]	58,6 [53,2; 63,5]	0,003
Е/А	0,98 [0,87; 1,03]	0,92 [0,68; 1,31]	0,628
e' septale, м/с	7,4 [7,1; 7,8]	6,5 [5,1; 9,3]	0,018
e' laterale, м/с	10,6 [8,5; 13,1]	9,2 [6,8; 10,2]	0,045
e' среднее, м/с	9,1 [7,9; 10,4]	8,4 [7,2; 10,5]	0,027
Е/е' septale	11,0 [9,2; 15,5]	15,8 [12,7; 18,9]	<0,001
Е/е' laterale	9,7 [8,4; 14,6]	13,7 [11,8; 16,7]	<0,001
Е/е' среднее	11,1 [9,0; 15,4]	15,0 [11,8; 17,0]	0,004
NT-proBNP, пг/мл	59,6 [11,8; 105,7]	192,2 [165,1; 350,4]	<0,001
sST2, нг/мл	4,2 [3,4; 5,0]	18,1 [16,0; 32,4]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	86,4 [65,9; 110,2]	114,7 [92,9; 142,0]	0,011
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	25,2 [18,6; 33,8]	34,9 [28,6; 47,2]	0,018

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Результаты

Средний возраст всех пациентов составил 67,0 [58,0; 78,5] лет. Средний уровень NT-proBNP — 145,9 [87,9; 219,0] пг/мл, sST2 14,5 [4,1; 18,9] нг/мл. Медиана значений ФВ ЛЖ была в пределах — 61,0 [55,0; 64,0], показатель диастолической функции среднее Е/е' — 15,1 [10,3; 17,2]. Группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, длительности анамнеза ФП, факторам сердечно-сосудистого риска, частоте встречаемости сопутствующих заболеваний и структуре терапии ФП, ХСН и полиморбидной патологии.

В таблице 1 представлены диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых.

Группы статистически значимо различались по выраженности диастолической дисфункции ЛЖ, концентрации NT-proBNP и sST2 в крови, индексированному показателю объема левого предсердия.

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь NT-proBNP и sST2 ($r=0,726$; $p<0,05$), обратную умеренной силы взаимосвязь NT-proBNP и ФВ ЛЖ ($r=-0,318$; $p<0,05$); прямую сильную взаимосвязь NT-proBNP и Е/е' среднее ($r=0,547$; $p<0,05$).

Тесная взаимосвязь sST2 и NT-proBNP в исследовании позволила предположить наличие диагностической ценности sST2 в отношении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с персистирующей формой ФП. Исходя из этого была предпринята попытка выделить диагностически значимый уровень sST2 для данной категории больных. Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений sST2 было получено значение 16 нг/мл (AUC =0,89) (рис. 1). Данный уровень значения sST2 для верификации

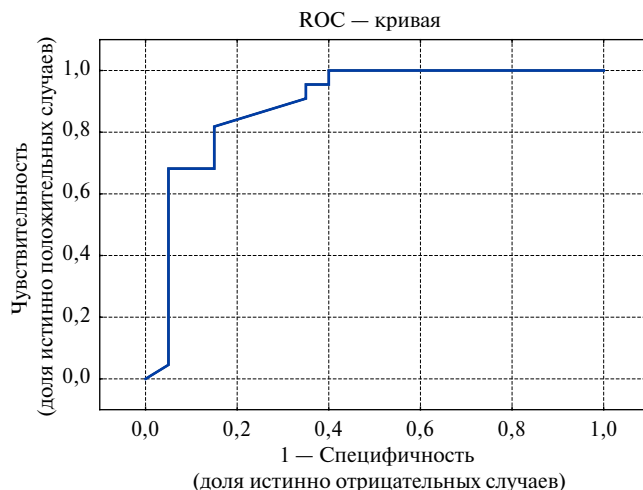


Рис. 1. ROC-кривая для sST2 >16 нг/мл, как диагностического критерия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП (n=60).

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, ROC — receiver operating characteristic.

ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с персистирующей ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 80%, специфичность — 83%.

Повышение sST2 >16 нг/мл, свидетельствующее о поражении миокарда, выявлено у 26,7% больных с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл, что позволяет выдвинуть гипотезу о большей чувствительности и специфичности маркера sST2 в сравнении с Nt-proBNP в отношении раннего поражения миокарда и, соответственно, ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с персистирующей формой ФП.

Для реализации этой гипотезы обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости

от концентрации sST2 в крови. В первую группу вошли пациенты с концентрацией sST2 <16 нг/мл в крови, во вторую группу — с концентрацией sST2 ≥16 нг/мл. При таком разделении число пациентов, имеющих признаки поражения миокарда, выросло на 16,7% и составило 34 пациента (56,7%), а число пациентов с уровнем sST2 <16 нг/мл — 26 больных (43,3%). Группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, длительности анамнеза ФП, факторам сердечно-сосудистого риска, частоте встречаемости сопутствующих заболеваний и структуре терапии ФП, ХСН и полиморбидной патологии.

В таблице 2 представлены диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых.

Группы статистически значимо различались по всем показателям, отражающим наличие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ: e' septale, e' laterale, e' среднее, E/e' septale, E/e' laterale, E/e' среднее, ИММЛЖ, индексированному объему левого предсердия, Nt-proBNP и sST2 в крови.

При проведении корреляционного анализа выявлены обратная средней силы взаимосвязь sST2 и ФВ ЛЖ ($r=-0,501$, $p<0,05$) и прямая средняя взаимосвязь между sST2 и индексированным объемом левого предсердия ($r=0,425$, $p<0,05$).

Обсуждение

В последние годы ведется активное обсуждение новых патогенетических механизмов ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, связанных не только с активацией нейрогуморальных систем, но с процессами коллагенообразования в миокарде и неспецифического воспаления, в отличие от ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, где ключевая роль отводится гипофункциональности миокардиоцитов. В ряде исследований показано, что при формировании ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ определенное значение придается коронарной и микроциркулярной эндотелиальной дисфункции, которая посредством стимуляции нейрогуморальной активности приводит к повышению жесткости миокарда и активации провоспалительных цитокинов [4].

Поэтому новая парадигма развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ предполагает поиск новых ранних маркеров ее возникновения, для оценки которых могут быть исследованы провоспалительные агенты, в частности, sST2.

sST2 представляет семейство интерлейкина-1 и имеет экстракардиальное происхождение. Предполагается его вовлечение в формирование эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в условиях коморбидности, провоспалительного статуса на фоне метаболических нарушений. К состояниям, потенциально влияющим на уровень sST2, относят ожирение, сахарный диабет 2 типа, ФП [5]. В нашем исследовании группы пациентов были сопо-

ставимы по частоте и выраженности коморбидных состояний, что нивелирует влияние отдельных из них на уровень sST2.

sST2 доказал свою диагностическую ценность у больных со сниженной ФВ ЛЖ, демонстрируя сильную корреляцию с уровнем NT-proBNP, что делает его надежным диагностическим маркером ХСН [3].

Однако значение sST2 для диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не установлено. Так по данным AbouEzzeddine OF, et al. уровень sST2 в крови взаимосвязан с коморбидными заболеваниями воспалительного генеза, правожелудочковой дисфункцией и системным застоем, но не с ремоделированием ЛЖ или его функциями [6]. Наши данные согласуются с результатами исследования Najjar E, et al., в котором было продемонстрировано, что у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень sST2 был взаимосвязан с индексированным показателем левого предсердия ($r_s=0,276$, $p=0,019$) [7]. Ряд авторов показали положительную сильной степени зависимости взаимосвязь sST2 с массой миокарда и тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ [8].

Есть мнение, что из всех потенциальных биохимических маркеров ХСН, таких как NT-proBNP, С-реактивный белок и галектин-3, отражающих различные механизмы формирования поражения миокарда, наиболее высоко диагностическое значение sST2, который в разной степени выраженности демонстрирует *in vivo* комплексные патогенетические механизмы повышения его концентрации [9]. Исследователи даже предлагают рассматривать его как маркер “3 в 1”, поскольку он в разной степени отражает наличие различных механизмов повреждения миокарда при ХСН, таких как перерастяжение, воспаление и фиброзное ремоделирование.

В нашем исследовании отмечено, что высокие уровни показателя sST2 обнаружены у 26,7% лиц с нормальным уровнем NT-proBNP. Отсутствие диагностических значений NT-proBNP в группе больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП при увеличении sST2 может быть объяснено законом Лапласа, согласно которому миокардиальный стресс, а, следовательно, уровень NT-proBNP, прямо пропорционален внутрисердечному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда желудочков. В нашем исследовании ИММЛЖ был статистически значимо выше в группе больных с уровнем sST2 >16 нг/мл. Следовательно более точным критерием развития и тяжести ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей форме ФП может выступать sST2, который, в отличие от NT-proBNP, экспрессируется не только кардиомиоцитами желудочков, но и предсердиями, а также фибробластами, основным триггером для его повышения является миокардиальное повреждение и механический стресс [10].

Изучение концентрации sST2 в крови, которая быстро реагирует на различные триггеры, у больных ХСН имеет большие перспективы как с позиций определения прогноза, так и в плане оценки эффективности традиционных и новых терапевтических вмешательств [11].

Ограничением проведенного исследования является малая выборка больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП для более точного определения значения показателя sST2 как диагностического критерия недостаточности кровообращения. Подтверждением этого вывода является большая вариабельность точки разделения для sST2 как диагностического критерия ХСН, по данным различных авторов. Так, в исследовании Felker GM, et al. значение sST2 — 23,7 нг/мл и выше было связано со снижением толерантности к физической нагрузке у амбулаторных больных ХСН [12]. В работе Lancellotti P, et al. уровень sST2 >23 нг/мл (AUC =0,68, p<0,01) ассоциировался с увеличением функционального класса ХСН и развитием недостаточности кровообращения у бессимптомных больных [13]. Многофакторный анализ в исследовании Wang YC, et al.

продемонстрировал, что уровень sST2 >13,5 нг/мл (относительный риск 11,7, 95% доверительный интервал =2,9-47,4; P=0,001) независимо связан с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с артериальной гипертензией [14]. У больных персистирующей формой ФП, как показано в работе Chen C, et al. ROC-анализ для значения sST2 >21,93 нг/мл как диагностического критерия ХСН показал чувствительность 95,4%, специфичность 34,5% [15].

Заключение

У пациентов с персистирующей формой ФП показатель sST2 в крови более 16 нг/мл может быть использован как альтернативный NT-proBNP критерий ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при чувствительности метода 80%, специфичности 83%. Для подтверждения полученных выводов требуется проведение исследований на большей популяции больных.

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

Литература/References

1. Cornelis J, Myers J, Heidbuchel H, et al. Exercise Training in Heart Failure Patients With Persistent Atrial Fibrillation: a Practical Approach. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(2):107-11. doi:10.15420/cfr.2018.19.2.
2. Villacorta H, Maisel A. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
3. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):70B-5B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.044.
4. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
5. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2193-203. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
6. AbouEzzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, et al. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004382. doi:10.1161/JAHA.116.004382.
7. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J*. 2019; 53(1):21-7. doi:10.1080/14017431.2019.1583363.
8. Farcaş AD, Anton FP, Goidescu CM, et al. Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients. *Dis Markers*. 2017;2017:2714095. doi:10.1155/2017/2714095.
9. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail*. 2015;21(4):355-61. doi:10.1016/j.cardfail.2014.10.014.
10. Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.001.
11. Ramadan AM, Daguindau E, Rech JC, et al. From proteomics to discovery of first-in-class ST2 inhibitors active in vivo. *JCI Insight*. 2018;3(14):e99208. doi:10.1172/jci.insight.99208.
12. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(6):1172-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
13. Lancellotti P, Dulgheru R, Magne J, et al. Elevated Plasma Soluble ST2 Is Associated with Heart Failure Symptoms and Outcome in Aortic Stenosis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138940. doi:10.1371/journal.pone.0138940.
14. Wang YC, Yu CC, Chiu FC, et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. *Card Fail*. 2013; 19(3):163-8. doi:10.1016/j.cardfail.2013.01.010.
15. Chen C, Qu X, Gao Z, et al. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure. *Int Heart J*. 2018;59(1):58-63. doi:10.1536/ihj.16-52.

Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования вариантов, вариабельности, ассоциаций, прогностического значения ортостатических реакций при сердечной недостаточности (GRAVITY-HF)Шляхто Е. В.¹, Виллевалде С. В.¹, Соловьева А. Е.¹, Звартау Н. Э.¹, Ситникова М. Ю.¹, Федорова Д. Н.¹, Виноградова Н. Г.^{2,3}, Фомин И. В.

Сердечная недостаточность (СН) — одна из ведущих причин смертности взрослого населения. Высокий риск смерти обуславливает необходимость углубленного изучения патофизиологических механизмов, стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов и поиска возможных методов улучшения прогноза. Одним из неблагоприятных прогностических факторов может быть неадекватный гемодинамический ответ в ортостазе. Известно, что ортостатическая гипотония (ОГ) является независимым предиктором многих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности СН, и смертности. В одноцентровом исследовании пациентов с СН уровень систолического артериального давления в ортостазе предсказывал риск отдаленных неблагоприятных событий. Тем не менее, имеющиеся данные об ортостатических реакциях (ОР) при СН ограничены и противоречивы. Их анализ и обобщение затруднены ввиду гетерогенности популяций и отсутствия единого подхода к определению ОГ и методике проведения исследований. В связи с этим актуально проведение крупного исследования ОР в популяции пациентов с СН (стабильной и декомпенсированной). Представлены обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования, цель которого — определение клинической и прогностической значимости ОР у пациентов с СН.

Ключевые слова: ортостатическая гипотония, сердечная недостаточность, артериальное давление.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; ³Городской центр лечения ХСН, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38, Нижний Новгород, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, СКФО, ПФО, ЮФО, главный внештатный специалист кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Виллевалде 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, 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, 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, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Федорова Д. Н. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-8392-7386, Виноградова Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, руководитель Городского центра лечения, ORCID: 0000-0002-3391-7937, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, директор института терапии, ORCID: 0000-0003-0258-5279.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anzhela.soloveva@yahoo.com

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОГ — ортостатическая гипотония, ОР — ортостатические реакции, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 16.12.2019

Рецензия получена 21.12.2019

Принята к публикации 25.12.2019



Для цитирования: Шляхто Е. В., Виллевалде С. В., Соловьева А. Е., Звартау Н. Э., Ситникова М. Ю., Федорова Д. Н., Виноградова Н. Г., Фомин И. В. Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования вариантов, вариабельности, ассоциаций, прогностического значения ортостатических реакций при сердечной недостаточности (GRAVITY-HF). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3662
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662

Rationale and design of multicenter prospective observational study of types, GRAde, Variability, associations and prognosis of orthostatic responses in Heart Failure (GRAVITY-HF)Shlyakhto E. V.¹, Villevalde S. V.¹, Soloveva A. E.¹, Zvartau N. E.¹, Sitnikova M. Yu.¹, Fedorova D. N.¹, Vinogradova N. G.^{2,3}, Fomin I. V.²

Heart failure (HF) is one of the leading causes of adult mortality. Increased risk of death determines need for better understanding of the pathophysiological mechanisms, predictive risk stratification models and applicable methods to improve prognosis. One of the unfavorable prognostic factors may be an inadequate hemodynamic response to orthostatic stress. Orthostatic hypotension (OH) is known to be an independent predictor of many cardiovascular diseases, particularly HF, and death. Single-center study of HF population revealed that systolic blood pressure within 3-5 minutes after standing up may be a predictor of long-term unfavorable outcomes.

Nevertheless, data about OH in patients with HF are limited and inconsistent due to heterogeneity of populations and different methodology in published studies. In this regard, a population-based study of the orthostatic response in patients with HF (stable and decompensated) is needed. The article describes the rationale and design of a multicenter prospective observational study aimed to assess the clinical and prognostic significance of orthostatic responses in HF patients.

Key words: orthostatic hypotension, heart failure, blood pressure.

Relationships and Activities: not.

Received: 16.12.2019 **Revision Received:** 21.12.2019 **Accepted:** 25.12.2019

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ³Heart Failure Therapy Center, City Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Soloveva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Fedorova D. N. ORCID: 0000-0001-8392-7386, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279.

For citation: Shlyakhto E. V., Villevalde S. V., Soloveva A. E., Zvartau N. E., Sitnikova M. Yu., Fedorova D. N., Vinogradova N. G., Fomin I. V. Rationale and design of multicenter prospective observational study of types, GRAde, Variability, associations and prognosis of orthostatic responses in Heart Failure (GRAVITY-HF). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3662
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Старение населения будет способствовать еще более широкому распространению СН [1]. По прогнозам, за период с 2012 по 2030гг распространенность СН увеличится на 46% [2].

Несмотря на наличие терапии с доказанным положительным влиянием на прогноз, остаточный риск смерти от СН остается высоким, в связи с чем актуально изучение патофизиологических механизмов осложнений СН, стратификация пациентов по риску неблагоприятных исходов, а также поиск возможных методов улучшения прогноза. Одним из прогностических факторов может быть неадекватный гемодинамический ответ в ортостазе.

Накапливаются данные о независимом прогностическом значении ортостатической гипотонии (ОГ) в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. По данным метаанализа 13 проспективных исследований (n=121913, средний период наблюдения 6 лет), ОГ ассоциирована с повышением риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, а также смерти от любой причины у пожилых пациентов [3]. Недавний анализ данных проспективного наблюдательного исследования ARIC (n=9139, средний возраст 54±5,7 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний) показал, что это верно и для пациентов среднего возраста: ОГ была ассоциирована со значимым повышением риска развития ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, смерти от ИБС и смерти от любой причины [4]. В метаанализе Ricci F, et al. ОГ была ассоциирована со значительным повышением риска развития СН [3], что согласуется с данными другого метаанализа 15 проспективных наблюдательных исследований [5] и анализа исследования ARIC среди пациентов среднего возраста [4]. Кроме того, показано неблагоприятное прогностическое значение уровня систолического артериального давления (САД), измеренного на 3-5 мин ортостаза, как на выживаемость пациентов, так и на риск госпитализации из-за СН, что позволило включить параметр в калькулятор прогнозирования однолетней выживаемости больных с СН с низкой фракцией выброса левого желудочка [6-7].

Изучение ортостатических реакций (ОР) у пациентов с СН не получило должного клинического и научного внимания как в России, так и в мире. Ортостатическая проба не включена в необходимые методы обследования ни в одних отечественных и зарубежных рекомендациях по СН, опубликованных в последние годы [8-11]. Данные о частоте ОГ в популяции пациентов с СН ограничены. По данным обзора литературы Gorelik O, et al. [12], в 13 небольших исследованиях (количество участников от 8 до 180 человек), частота ОГ у пациентов с СН варьирует от 8 до 83%, при этом использовались гетерогенные определения ОГ. В четырех исследованиях с тилт-тестом ОГ определялась как снижение среднего АД более чем на 10%, как любое снижение АД или в соответствии с традиционным определением — как снижение САД на 20 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. В трех исследованиях с активной ортостатической пробой оценивалось только САД через 2, 3 и 10 мин ортостаза, а в одном — АД при переходе в положение сидя. Кроме того, в 8 исследованиях пациенты были амбулаторными (стабильная СН), а в 5 — госпитализированы в стационар, однако часть пациентов — без декомпенсации СН. В некоторые исследования включались только пожилые пациенты. В небольшом пилотном проекте [13] была продемонстрирована коррекция ОГ при смене фуросемида на торасемид. В крупных же исследованиях ассоциации ОГ с клинико-лабораторными параметрами и терапией при СН практически не изучались, несмотря на то, что многие препараты, применяемые в терапии СН (диуретики, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы), могут индуцировать ОГ [14].

Тенденция к расширению скрининга на ОГ в общей популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями находит отражение в современных клинических рекомендациях. Так, если в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013г по артериальной гипертензии [15] проведение ортостатической пробы было рекомендовано пациентам высокого риска развития ОГ (пожилые, пациенты с сахарным диабетом и иными состояниями, часто ассоциирующимися с ОГ), то в рекомендациях 2018г [16]

измерение АД при переходе из положения сидя в положение стоя рекомендовано всем пациентам на первом визите для выявления ОГ, а группам высокого риска ОГ — на каждом последующем визите. По данным литературы, распространенность ОГ в общей популяции колеблется от 6% до 35% [17-20]. С учетом гетерогенности популяции — за счет разного возраста, наличия сопутствующих заболеваний и структурной патологии левого желудочка и различных режимов терапии, а также противоречивых данных литературы, сложно судить о частоте ОГ при СН.

Изучение ассоциаций ОР с фенотипом и тяжестью СН, статусом гидратации, лекарственной терапией и сопутствующими заболеваниями позволит предположить их возможные патофизиологические механизмы, обосновать дополнительное обследование, коррекцию терапии СН или назначение специфического лечения ОГ, а в случае подтверждения прогностической роли ОГ — дать простой и недорогой метод стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов. Таким образом, актуально проведение многоцентрового исследования для оценки вариантов ортостатического ответа при стабильной и декомпенсированной СН, их распространенности, вариабельности, клинико-инструментальных ассоциаций и прогностической значимости.

Цель исследования: определить клиническую и прогностическую значимость ортостатических реакций у пациентов с СН.

Задачи исследования: в многоцентровом проспективном 6-месячном наблюдательном исследовании у пациентов с СН:

1. Изучить паттерны ОР при выполнении активной ортостатической пробы, их частоту и вариабельность;
2. Изучить ассоциации ОР с фенотипом и тяжестью СН, статусом гидратации, лекарственной терапией, сопутствующими заболеваниями;
3. Оценить прогностическое значение ОР в отношении риска наступления смерти от всех причин, повторных госпитализаций с СН и комбинированной конечной точки в течение 6 мес. наблюдения.

Материал и методы

Популяция. В соответствии с протоколом, в исследование включаются мужчины и женщины ≥ 18 лет с документированным диагнозом СН [9] и наличием в течение предшествующих 12 мес. как минимум одной госпитализации по поводу декомпенсации СН с потребностью во внутривенном введении диуретиков. Необходимость подтверждения диагноза СНсФВ повышением уровня N-терминального предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) была исключена из критериев включения в исследование ввиду заявленной центрами-участниками ограниченной возможности рутинного его определения.

В исследование не включаются пациенты с острым коронарным синдромом, кардиохирургическим вмешательством, выполненным в течение 1 мес. до включения или планируемым в течение ближайших 6 мес., с анамнезом амилоидоза, известным онкологическим заболеванием, тяжелым заболеванием опорно-двигательного аппарата, не позволяющим пациенту принимать устойчивое положение стоя в течение 5 мин, первичным заболеванием нервной системы, ассоциированным с автономной дисфункцией, выраженным когнитивным дефицитом и другими состояниями, которые по мнению врача-исследователя препятствуют участию в исследовании.

Определение ортостатической гипотонии и постуральной тахикардии. ОГ определяется как стойкое снижение САД на 20 мм рт.ст. или ДАД на 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода из положения лежа в положение стоя, а постуральная тахикардия — как повышение частоты сердечных сокращений более, чем на 30 уд./мин [21].

Методика проведения ортостатической пробы. Согласно протоколу, предполагается четырехкратное измерение АД после 5-минутного пребывания в положении лежа и измерение АД на 1, 3 и 5 мин после перехода в положение стоя с регистрацией симптомов и времени их возникновения при выполнении пробы.

Дизайн исследования. GRAVITY-HF — наблюдательное многоцентровое исследование ОР в двух параллельных группах: декомпенсированной СН в стационаре и стабильной СН на амбулаторном этапе. Исполнители — врачи-кардиологи (рис. 1, 2). Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом координационного центра и центров-участников исследования. Протокол исследования не предусматривает единого алгоритма вмешательства в случае выявления ОГ у пациента с СН. Изменение терапии будет осуществляться по усмотрению лечащего врача.

В исследование последовательно включаются пациенты, удовлетворяющие критериям отбора, проводятся процедуры исследования (согласно протоколу), в течение 6 мес. осуществляются очные визиты или телефонные контакты для сбора информации об исходах.

На этапе отбора в исследование пациенту описывается цель и задачи исследования, подробно разъясняются все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании пациент подписывает 2 экземпляра информированного согласия и получает один экземпляр информированного согласия на руки, а также получает на руки форму, содержащую информацию для участника исследова-



Рис. 1. Дизайн исследования в группе стабильной СН.



Рис. 2. Дизайн исследования в группе декомпенсированной СН.

ния. На визитах проводится общий осмотр, антропометрия, выявление симптомов и признаков СН, оценка сопутствующей терапии и результатов инструментального обследования, ортостатическая проба в соответствии с протоколом. В группе декомпенсированной СН первый визит проводится при поступлении в стационар, дополнительные визиты — на 3 и 5 сут. госпитализации и в день выписки из стационара. На визите при выписке оценивается объем и характер диуретической терапии. Данные каждого визита заносятся в специально разработанные для каждого визита индивидуальные регистрационные карты пациента.

Проспективная часть предполагает наблюдение пациентов с повторными визитами и проведением ортостатической пробы через 1, 3 и 6 мес. после 1 визита у амбулаторных пациентов и выписки из стационара у госпитализированных пациентов. В течение наблюдения оценивается прогностическое значение ОР в отношении риска отдаленных исходов — смерти от всех причин, повторных госпитализаций с СН и комбинированной конечной точки. Планируемые сроки включения в исследование: до апреля 2020г, ориентировочный объем выборки — 500 человек.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных будет проводиться с использованием стан-

дартных методов описательной статистики. Помимо оценки частоты ОР, в данном исследовании планируется оценка их вариабельности и распределения пациентов по типам ответа в ортостатической пробе (нормальный ответ, ортостатическая гипотония, ортостатическая гипертензия, постуральная тахикардия) с построением траектории АД и частоты сердечных сокращений в течение 5 мин ортостатической пробы. Будут оценены клиничко-лабораторные ассоциации различных вариантов ОР, а также ассоциации с исходами (построение кривых выживаемости Каплана-Мейера в подгруппах). Для оценки прогностической значимости изменения АД в ортостазе (в качестве непрерывной величины) и ОР (в качестве дискретной величины) на риск наступления переменных интереса будут использованы одно- и многофактор-

ные модели пропорциональных рисков Кокса. Выбор включенных в модели переменных будет осуществлен с учетом статистической значимости их ассоциаций с исходами в данном исследовании и прогностической значимости по данным литературы. Предельно допустимое количество переменных для многофакторной модели — не более 1 на каждые 5 переменных интереса. Показатель $p < 0,05$ считается значимым.

Текущий статус исследования. В настоящее время продолжается набор пациентов, проводится предварительный анализ данных. Представление окончательных результатов запланировано на декабрь 2020г.

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

Литература/References

- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):E67-E492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19. doi:10.1161/HNF.0b013e318291329a.
- Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1609-17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093.
- Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, et al. Orthostatic Hypotension and Risk of Clinical and Subclinical Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10). doi:10.1161/JAHA.118.008884.
- Min M, Shi T, Sun C, et al. Orthostatic hypotension and the risk of atrial fibrillation and other cardiovascular diseases: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Hypertens*. 2019;21(8):1221-7. doi:10.1111/jch.13613.
- Prokopenko LV, Sitnikova MY. Calculator "Available prognosis": Method of evaluation for predicting survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologia*. 2018;58(5S):30-36. (In Russ.) Проконова ЛВ, Ситникова МЮ. Калькулятор "Доступный прогноз" — способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(5S):30-6. <https://doi.org/10.18087/cardio.2438>.
- Sitnikova MY, Bortsova MA, Galenko VL, et al. Continuum stages for prognosis improvement in different subgroups of heart failure patients: from the organization of management and optimization of physical rehabilitation program to specification of risk factors. *Translational Medicine*. 2015;(5):62-72. (In Russ.) Ситникова МЮ, Борцова МА, Галенко ВЛ и др. Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больных ХСН: от организации менеджмента и оптимизации программы физической реабилитации к уточнению доступных для исследования факторов риска. *Трансляционная медицина*. 2015;(5):62-72. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-5-62-72.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
- Mareev VY, Fomin O V, 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. *Kardiologiya*. 2018;58:8-164. (In Russ.) Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et 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 J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
- Golovina GA, Duplyakov DV. Orthostatic hypotension: the cardiologist's view. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(2):75-85. (In Russ.) Головина ГА, Дупляков ДВ. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. *Артериальная гипертензия*. 2015;20(2):75-85. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-2-75-85.
- Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. *Heart Fail Rev*. 2016;21(5):529-38. doi:10.1007/s10741-016-9541-z.
- Bortsova MA, Sitnikova MY, Dorofeykov VV, et al. Circadian blood pressure profile and different diuretic therapy regimens in patients with severe chronic heart failure: effects on natriuretic peptide levels. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;(3):57-62. (In Russ.) Борцова МА, Ситникова МЮ, Дорофеев ВВ и др. Особенности суточного профиля АД у больных с тяжелой ХСН на фоне различных режимов диуретической терапии: влияние на уровень натрий-уретического пептида. *Российский кардиологический журнал*. 2009;(3):57-62. doi:10.15829/1560-4071-2009-3-57-62.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-38. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
- Williams B, Mancia G. 2018 ESC / ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(3):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Strogatz DS, Keenan NL, Barnett EM, et al. Correlates of Postural Hypotension in a Community Sample of Elderly Blacks and Whites. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(6):562-6. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb03593.x.
- Shin C, Abbott RD, Lee H, et al. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: The Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(10):717-23. doi:10.1038/sj.jhh.1001732.
- Räihä I, Luotonen S, Piha J, et al. Prevalence, Predisposing Factors, and Prognostic Importance of Postural Hypotension. *Arch Intern Med*. 1995;155(9):930-5. doi:10.1001/archinte.1995.00430090067008.
- Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens*. 2009;27(5):976-82. doi:10.1097/HJH.0b013e3283279860.
- Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567-82. doi:10.1007/s00415-016-8375-x.

Валидность и надежность русскоязычной версии шкалы The Self-Care of Heart Failure Index у больных с хронической сердечной недостаточностью

Картамышева Е. Д.^{1,2}, Лопатин Ю. М.^{1,2}

Цель. Оценить валидность и надежность русскоязычной версии шкалы The Self-Care of Heart Failure Index (SCHFI, version 6.2) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Перевод шкалы SCHFI version 6.2 на русский язык был выполнен по модели Брислина. Русскоязычная версия шкалы SCHFI протестирована у 128 пациентов с ХСН, функциональный класс (ФК) по NYHA II-IV, средний возраст 63,6±8,8 года, 70,3% составили мужчины. Определены коэффициент внутренней согласованности α -Кронбаха и ретестовая надежность, конструктивная (конфирматорный факторный анализ) и конкурентная (сравнение результатов шкалы SHFI и European Heart Failure Self-Care Behavior Scale (EHFScBS_9, ШОСЧ_9)) валидности.

Результаты. Коэффициент внутренней согласованности α -Кронбаха для шкалы SHFI равен 0,74 и характеризует достаточную надежность теста. Ретестовая надежность исследуемой шкалы (оцениваемая через 3 мес. наблюдения) составила 0,81 ($p < 0,01$), что свидетельствует также о достаточном уровне её надежности. Исходный уровень способности к самопомощи пациентов с ХСН по шкале SHFI составил 136,8±40,6 балла. Проведенный факторный анализ подтвердил обоснованность разделения шкалы SHFI на 3 раздела: А – обеспечение самопомощи, Б – управление самопомощью, С – уверенность в самопомощи. Анализ конкурентной валидности шкал SHFI и ШОСЧ_9, выявил обратную корреляционную связь между обеими шкалами.

Заключение. Русскоязычная версия шкалы The Self-Care of Heart Failure Index, version 6.2 – простой и действенный инструмент для оценки самопомощи у пациентов с ХСН и может быть использована как в клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, способность к самопомощи, шкалы оценки способности к самопомощи пациентов, надежность, валидность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия.

Картамышева Е. Д.* – аспирант кафедры кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ, врач-кардиолог второго консультативного кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-9873-9254, Лопатин Ю. М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137, ResearcherID: B-2804-2017.

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

РФ – Российская Федерация, СН – сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОСЧ_9 – Шкала оценки способности к самопомощи, EHFScBS_9 – European Heart Failure Self-Care Behavior Scale_9, SHFI – Self-Care of Heart Failure Index.

Рукопись получена 24.11.2019

Рецензия получена 02.01.2020

Принята к публикации 21.01.2020



Для цитирования: Картамышева Е. Д., Лопатин Ю. М. Валидность и надежность русскоязычной версии шкалы The Self-Care of Heart Failure Index у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3639
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3639

Validity and reliability of the Russian-language version of the Self-Care of Heart Failure Index in patients with heart failure

Kartamysheva E. D.^{1,2}, Lopatin Yu. M.^{1,2}

Aim. To assess the validity and reliability of the Russian-language version of The Self-Care of Heart Failure Index (SCHFI, version 6.2) in patients with heart failure (HF).

Material and methods. The translation of the SCHFI (version 6.2) into Russian was performed according to the Brislin's model. The Russian version of the SCHFI was tested in 128 patients with NYHA class II-IV HF (mean age 63.6±8.8 years, 70.3% men). The Cronbach's alpha, test-retest reliability, construct (confirmatory factor analysis) and concurrent (comparison of the SCHFI and European Heart Failure Self-Care Behavior Scale (EHFScBS_9) results) validities were determined.

Results. The Cronbach's alpha for the SCHFI scale was 0.74 and characterized sufficient level of test reliability. The test-retest reliability (estimated after 3 months of observation) was 0.81 ($p < 0.01$), which also indicates a sufficient level of reliability. The baseline level of self-care ability in HF patients according to SCHFI was 136.8±40.6 points. The factor analysis confirmed the expediency of dividing the SCHFI into 3 sections: A – self-care maintenance, B – self-care management, C – self-care confidence. Analysis of the concurrent validity of the SCHFI and EHFScBS_9 revealed an inverse correlation between both scales.

Conclusion. The Russian-language version of The Self-Care of Heart Failure Index (version 6.2) is a simple and effective tool for assessing self-care ability in HF patients, and can be used both in clinical trials and in actual clinical practice.

Key words: heart failure, self-care ability, self-care ability scales, reliability, validity.

Relationships and Activities: not.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Kartamysheva E. D. ORCID: 0000-0002-9873-9254, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, ResearcherID: B-2804-2017.

Received: 24.11.2019 **Revision Received:** 02.01.2020 **Accepted:** 21.01.2020

For citation: Kartamysheva E. D., Lopatin Yu. M. Validity and reliability of the Russian-language version of the Self-Care of Heart Failure Index in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3639
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3639

В современных Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) большое внимание уделяется мультидисциплинарному подходу к ведению данной категории пациентов, вопросам обучения больных основам самоконтроля и самопомощи, мониторингу симптомов заболевания и контакту с лечащим врачом в случае прогрессирования симптомов ХСН, необходимости соблюдения рекомендаций [1, 2].

Потребовалось создание универсального инструмента, с помощью которого можно было бы оценить способность к самоконтролю, самопомощи пациентов с ХСН, а также определить какой аспект нарушен и требует коррекции.

Для объективной оценки способности пациентов с ХСН к самопомощи Jaarsma T, et al. предложили Европейскую шкалу оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью (CH) (European Heart Failure Self-Care Behavior Scale, EHFSBS) [3], сокращенная версия которой затем была валидирована в Российской Федерации [4]. Наряду с этой шкалой, Riegel B, et al. разработали шкалу The Self-Care of Heart Failure Index, в 2009 г опубликовали её измененную версию — version 6.2 [5]. В настоящее время шкала SCHFI version 6.2 переведена на 21 язык мира и успешно применяется во многих странах [6, 7], но до сих пор не была валидирована в Российской Федерации.

Целью нашего исследования была оценка валидности и надежности русскоязычной версии шкалы SCHFI version 6.2 у больных с ХСН.

Материал и методы

Шкала оценки способности к самопомощи SCHFI version 6.2 включает в себя 22 пункта, касающихся различных аспектов самоконтроля, самопомощи и разделена на 3 раздела: А (включает 10 вопросов), посвященный обеспечению самопомощи, Б (6 вопросов) — управлению в самопомощи, С (6 вопросов) характеризует уверенность в самопомощи. Варианты ответов оцениваются от 1 до 4 баллов, за исключением вопросов 11 и 16 (от 0 до 4 баллов).

Общая сумма баллов по шкале подсчитывается путем суммирования баллов каждого пункта всех разделов и ранжируется от 20 до 89. Для более точной оценки автором шкалы предложены формулы пересчета в стандартизованные показатели: для раздела А — (сумма пунктов раздела А — 10) $\times$ 3,333, Б — (сумма пунктов раздела Б — 4) $\times$ 5, С — (сумма пунктов раздела С — 6) $\times$ 5,56. Максимально возможный суммарный стандартизованный показатель — 305. Чем больше сумма баллов, тем выше способность пациентов к самопомощи [5].

Шкала SCHFI version 6.2 была переведена на русский язык согласно модели Брислина тремя незави-

мыми переводчиками (2 кардиологами, свободно владеющими английским языком и одним профессиональным переводчиком без медицинского образования). Обратный перевод на английский язык был одобрен автором шкалы B. Riegel. Оригинальная SCHFI version 6.2 и русскоязычная версии приведены в таблице 1.

В исследование были включены 128 пациентов с ХСН, последовательно обратившихся к врачу кардиологу поликлинического отделения. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 80 лет, наличие ХСН и добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения в исследование являлись: возраст <18 или >80 лет, наличие перенесенного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии в течение 30 дней до включения в исследование, кардиохирургическое вмешательство или чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе давностью <30 дней, невозможность чтения и понимания русского языка, дезориентация. Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен региональным исследовательским Этическим комитетом. От всех пациентов, участвующих в данном исследовании, было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов осуществлялась общепринятыми методами статистики при помощи пакета прикладных программ “STATISTICA 16.0” (SPSS 16) и Microsoft Office Excel. Оценивались общая сумма баллов, результаты по разделам и вопросам, средняя (М), стандартное отклонение (SD), коэффициент α -Кронбаха и ретестовая надежность для шкалы SHFI, конкурентная валидность шкал SHFI и ШОСН_9, корреляционные критерии. Факторный анализ для шкалы SHFI был проведен с использованием программ SPSS 16 и LISREL. С помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка была подтверждена нормальность распределения количественных показателей.

Результаты

Средний возраст пациентов, участвовавших в исследовании, составил $63,6 \pm 8,8$ года (от 34 до 80 лет), из которых преобладали мужчины — 90 (70,3%), с ХСН преимущественно ишемической этиологии (101 человек, 78,9%). Большинство больных имели ФК ХСН II по классификации NYHA — 88 (68,8%). Фракция выброса левого желудочка в среднем составила $47,5 \pm 11,2\%$ (от 12 до 69%). В исследуемой группе пациенты с синусовым ритмом составили $n=76$ (59,4%), а с фибрилляцией предсердий — $n=52$ (40,6%). Сопутствующая патология была преимущественно представлена артериальной гипертензией

Таблица 1

Оригинальная и русская версии шкалы The SELF-CARE OF HEART FAILURE INDEX version 6.2.

Original version	Русскоязычная версия шкалы
SECTION A: Listed below are common instructions given to persons with heart failure. How routinely do you do the following?	Раздел А: Ниже перечислены общие инструкции, данные людям с сердечной недостаточностью. Как обычно Вы делаете следующее?
1. Weigh yourself?	1. Взвешиваетесь?
2. Check your ankles for swelling?	2. Проверяете ли Вы свои нижние конечности на отечность?
3. Try to avoid getting sick (e.g., flu shot, avoid ill people)?	3. Стараетесь не заболеть (например, прививки от гриппа, избегаете больных людей)?
4. Do some physical activity?	4. Выполняете ли какую-то физическую деятельность/активность?
5. Keep doctor or nurse appointments?	5. Придерживаетесь назначениям своего врача или медсестры?
6. Eat a low salt diet?	6. Соблюдаете диету с низким содержанием соли?
7. Exercise for 30 minutes?	7. Занимаетесь ли физической активностью в течение 30 минут?
8. Forget to take one of your medicines?	8. Забываете принять одно из Ваших лекарств?
9. Ask for low salt items when eating out or visiting others?	9. Спрашиваете продукты с низким содержанием соли, когда питаетесь вне дома (заведения общественного питания) или посещаете других?
10. Use a system (pill box, reminders) to help you remember your medicines?	10. Используете приспособления (коробочки для таблеток, напоминания), помогающие Вам помнить свои лекарства?
SECTION B: Many patients have symptoms due to their heart failure. Trouble breathing and ankle swelling are common symptoms of heart failure. In the past month, have you had trouble breathing or ankle swelling? Circle one.	Раздел Б: Многие пациенты имеют симптомы, связанные с сердечной недостаточностью. Затрудненное дыхание и отечность нижних конечностей являются распространенными симптомами сердечной недостаточности. В прошлом месяце были ли у Вас затрудненное дыхание или отечность нижних конечностей? Обведите одно.
11. If you had trouble breathing or ankle swelling in the past month... How quickly did you recognize it as a symptom of heart failure?	11. Если у Вас были затрудненное дыхание или отечность нижних конечностей в прошлом месяце ... Как быстро Вы распознали это как симптом сердечной недостаточности?
Listed below are remedies that people with heart failure use. If you have trouble breathing or ankle swelling, how likely are you to try one of these remedies?	Ниже перечислены средства, которые используют люди с сердечной недостаточностью. Если у Вас проблемы с дыханием или отечность нижних конечностей, насколько вероятно Вы можете попробовать одно из этих средств?
12. Reduce the salt in your diet.	12. Уменьшить количество соли в рационе.
13. Reduce your fluid intake.	13. Уменьшить потребление жидкости.
14. Take an extra water pill.	14. Принять дополнительное мочегонное средство.
15. Call your doctor or nurse for guidance.	15. Позвонить врачу или медсестре для получения рекомендаций.
16. Think of a remedy you tried the last time you had trouble breathing or ankle swelling, How sure were you that the remedy helped or did not help?	16. Подумайте о лекарстве, которое Вы пробовали в последний раз, когда у вас были проблемы с дыханием или отечностью нижних конечностей. Были ли Вы уверены, что средство помогло или не помогло?
SECTION C: In general, how confident are you that you can:	Раздел С: В общем, насколько Вы уверены, что можете:
17. Keep yourself free of heart failure symptoms?	17. Контролировать свои симптомы сердечной недостаточности?
18. Follow the treatment advice you have been given?	18. Следовать данным Вам рекомендациям по лечению?
19. Evaluate the importance of your symptoms?	19. Оценивать важность своих симптомов?
20. Recognize changes in your health if they occur?	20. Распознавать изменения в своем здоровье, если они происходят?
21. Do something that will relieve your symptoms?	21. Делать что-то, что облегчит Ваши симптомы?
22. Evaluate how well a remedy works?	22. Оценивать, насколько хорошо работает лекарство?

(n=87; 68%), поражением периферических сосудов (n=71; 55,5%), ожирением (n=51; 39,8%), гиперлипидемией (n=48; 37,5%), сахарным диабетом (n=36; 28%) и хронической болезнью почек (n=32; 25%) (табл. 2).

Коэффициент α -Кронбаха для всей шкалы SHFI составил 0,74. Наибольшее значение его наблюдалось в разделе C=0,76, для раздела A=0,54, а для раздела B=0,55.

Ретестовая надежность для шкалы SHFI составила 0,81 ($p<0,01$), для раздела A=0,84 ($p<0,001$), B=0,76 ($p<0,001$), C=0,70 ($p<0,001$), соответственно.

Конструктивная валидность проводилась с использованием конфирматорного факторного анализа, для проверки модели, соответствующей трем разделам шкалы, в которой пункты каждого компонента соответствовали пунктам оригинальной шкалы. На рисунке 1 представлены стандартизированные нагрузки для показателей пунктов шкалы SCHFI, значения которых варьировали от 0,40 до 0,69.

Конкурентная валидность оценивалась путем сравнения нестандартизованных баллов шкал SHFI и ШОССН_9. Была выявлена средняя обратная корреляционная связь между шкалами ($r=-0,31$, $p<0,001$),

Таблица 2
Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Всего n (%); M±SD
Возраст (лет)	63,6±8,8
Пол:	
Мужчины	n=90 (70,3%)
Женщины	n=38 (29,7%)
Этиология ХСН:	
– ишемическая	n=101 (78,9%)
– неишемическая	n=27 (21,1%)
Сопутствующие заболевания:	
– артериальная гипертензия	n=87 (68%)
– ОНМК	n=8 (6,2%)
– сахарный диабет (тип 2)	n=36 (28%)
– ожирение	n=51 (39,8%)
– гиперлипидемия	n=48 (37,5%)
– ХОБЛ	n=22 (17,2%)
– хроническая болезнь почек	n=32 (25%)
– синусовый ритм	n=76 (59,4%)
– фибрилляция предсердий	n=52 (40,6%)
ФК по NYHA	
– II	n=88 (68,8%)
– III	n=37 (28,9%)
– IV	n=3 (2,3%)
ФВ ЛЖ (%) M±SD	47,5±11,2%

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК по NYHA — функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, M±SD — среднее значение ± стандартное отклонение, n — количество.

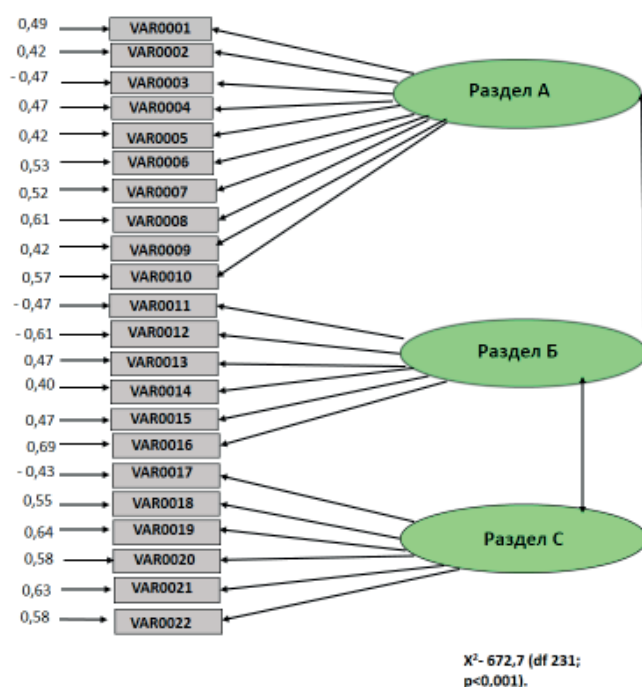


Рис. 1. Графическое представление факторного анализа для шкалы SHFI.

так же как и в оригинальном исследовании (где $r=-0,65$, $p<0,001$) [5].

Общая сумма баллов для шкалы SHFI составила $50,8\pm 8,9$, стандартизованный показатель $136,8\pm 40,6$.

Таблица 3
Средние значения баллов и стандартные отклонения по пунктам шкалы SHFI

Пункт	Исходно (M±SD)
1. Взвешиваетесь?	1,9±0,9
2. Проверяете ли Вы свои нижние конечности на отеки?	2,6±1,0
3. Стараетесь не заболеть (например, прививки от гриппа, избегаете больных людей)?	2,7±1,1
4. Выполняете ли какую-то физическую деятельность/активность?	2,4±1,0
5. Придерживаетесь назначениям своего врача или медсестры?	3,5±0,7
6. Соблюдаете диету с низким содержанием соли?	2,5±1,0
7. Занимаетесь ли физической активностью в течение 30 минут?	2,2±1,0
8. Забываете принять одно из Ваших лекарств?	1,4±0,6
9. Спрашиваете продукты с низким содержанием соли, когда питаетесь вне дома (заведения общественного питания) или посещаете других?	1,8±1,0
10. Используете приспособления (коробочки для таблеток, напоминания), помогающие Вам помнить свои лекарства?	2,7±1,4
11. Если у Вас были затрудненное дыхание или отеки нижних конечностей в прошлом месяце ... Как быстро Вы распознали это как симптом сердечной недостаточности?	1,5±1,4
12. Уменьшить количество соли в рационе.	2,5±1,1
13. Уменьшить потребление жидкости.	2,4±1,0
14. Принять дополнительное мочегонное средство.	2,4±1,1
15. Позвонить врачу или медсестре для получения рекомендаций.	2,2±1,2
16. Были ли Вы уверены, что средство помогло или не помогло?	1,8±1,2
17. Контролировать свои симптомы сердечной недостаточности?	2,0±0,8
18. Следовать данным Вам рекомендациям по лечению?	3,0±0,9
19. Оценивать важность своих симптомов?	2,2±0,9
20. Распознавать изменения в своем здоровье, если они происходят?	2,3±0,9
21. Делать что-то, что облегчит Ваши симптомы?	2,3±0,8
22. Оценивать, насколько хорошо работает лекарство?	2,1±0,7

Наилучший результат был отмечен в разделе Б (управление самопомощью) $46,7 \pm 20,2$ балла, наряду с показателями раздела А (обеспечение самопомощи) $45,8 \pm 14,9$ и раздела С (уверенность в самопомощи) $44,2 \pm 18,8$.

По шкале SHFI наибольшие значения в разделе А отмечались по пунктам: 5 ($3,5 \pm 0,7$ балла), 3 ($2,7 \pm 1,1$), 2 ($2,6 \pm 1,0$) и 10 ($2,7 \pm 1,4$), в разделе Б по пунктам: 12 ($2,5 \pm 1,1$), 13 ($2,4 \pm 1,0$) и 14 ($2,4 \pm 1,1$), а также по пункту 18 в разделе С ($3,0 \pm 0,9$), 20 ($2,3 \pm 0,9$) и 21 ($2,3 \pm 0,8$) (табл. 3).

Обсуждение

Известно, что пациенты с ХСН, которые активно сотрудничают с врачами по вопросам самоконтроля, тактике поведения при изменении клинической картины заболевания, демонстрируют не только активное участие в собственном лечении, но и улучшение качества жизни, выживаемости и снижение частоты повторных госпитализаций, обеспечивая при этом более благоприятное течение заболевания [1, 2].

Убедительным подтверждением значимости такого подхода стали результаты исследования ШАНС, которое продемонстрировало эффективность обучения и активного наблюдения за пациентами с ХСН в отношении снижения риска смерти по всем причинам и количества госпитализаций в связи с обострением ХСН [7]. Метаанализ 20 исследований показал, что различные вмешательства в управление СН приводят к уменьшению длительности госпитализации, частоты госпитализаций, связанных с СН, улучшению качества жизни [8].

В проведенном нами исследовании была апробирована русскоязычная версия шкалы SCHFI version 6.2. Психометрический анализ показал, что она имеет достаточно хороший уровень достоверности — коэффициент α -Кронбаха составил 0,74. Наибольшее значение его наблюдалось в разделе С (0,76), наряду с разделами А (0,54) и Б (0,55). Аналогичная тенденция прослеживалась как при валидации оригинальной версии, где α -Кронбаха для раздела А и Б были практически сопоставимы: 0,553 и 0,597, а для раздела С=0,827 [5], так и при оценке валидности Бразильской версии, в которой данные показатели составили 0,55, 0,59 и 0,82 [6].

Ретестовая надежность исследуемой шкалы, которая была оценена через 3 месяца наблюдения, составила 0,81 ($p < 0,01$), что свидетельствует также о достаточном уровне надежности шкалы.

Включенные в исследование коморбидные пациенты, исходно продемонстрировали низкую способность к самопомощи по шкале SHFI равную $50,8 \pm 8,9$ баллам, стандартизованный показатель $136,8 \pm 40,6$ (максимальная возможная сумма — 89 баллов, что соответствует 305 стандартизованным баллам). Автором шкалы предложена точка отсчета хорошего

уровня самопомощи равная 70 нестандартизованным баллам [5]. В нашем исследовании лишь 3 пациента из 128 имели сумму баллов >70 , а у 13 пациентов она составила 60 баллов и более.

При валидации оригинальной версии опросника SHFI и других национальных версий наблюдались некоторые различия в полученных показателях, которые можно объяснить разным количеством пациентов, включенных в исследования и множеством других популяционных характеристик, которые требуют детального исследования в плане их влияния как на способность к самопомощи, так и на успех проводимой терапии, прогноз заболевания.

При детальном анализе ответов на вопросы шкал наилучшие показатели отмечены по пунктам, связанным с приверженностью к рекомендациям, использованием различных приспособлений, помогающих помнить о своевременном приеме лекарств, а также контролем за отеками синдромом, водно-солевым режимом, приемом дополнительных мочегонных препаратов.

Проведенный факторный анализ подтвердил обоснованность деления шкалы на 3 раздела (трехкомпонентная модель): А — обеспечение самопомощи, Б — управление самопомощи, С — уверенность в самопомощи.

Анализ конкурентной валидности обеих шкал, выявил обратную корреляционную связь между ними (с увеличением количества баллов по шкале SHFI наблюдалось уменьшение количества баллов по шкале ШОССН_9, характеризующее улучшение способности к самопомощи).

Шкала SHFI рассматривает способность к самопомощи пациентов с СН с позиции трёх основных проблем: обеспечение, управление, уверенность, которые являются разделами данной шкалы. А также уделяется внимание не только возможности пациента обратиться за рекомендациями к врачу или медицинской сестре, но и способности самостоятельно принять определенные меры для улучшения своего самочувствия помимо ежедневного контроля, такие как: принять дополнительное мочегонное средство, уменьшить количество соли в рационе или потребление жидкости (вопросы раздела Б с 12 по 14).

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает валидность и надежность русскоязычной версии шкалы The Self-Care of Heart Failure Index, version 6.2. В настоящее время существует 21 официальная версия данной шкалы в мире. Шкала SHFI является простым и действенным инструментом для оценки самопомощи у пациентов с ХСН как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике. Подобные шкалы дают возможность выявлять проблемы пациентов, касающиеся самопомощи

и самоконтроля, а также планировать и реализовывать индивидуальные стратегии, общие рекомендации по ведению пациентов, которые, возможно, повысят приверженность пациентов к лечению, а знания и навыки по самопомощи и самоконтролю помогут достичь клинической стабильности. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение взаимодей-

ствия различных факторов и особенностей, влияющих на способность к самопомощи, приверженность к лечению.

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

Литература/References

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, et al. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. 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. *Cardiologia*. 2018;58(S6). (In Russ.) Мареєв 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). doi:10.18087/cardio.2475.
3. Jaarsma T, Arestedt KF, Martensson J, et al. The European Heart Failure Self-Care Behavior scale revised into nine-item scale (EHFScB-9): a reliable and valid international instrument. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:99-105. doi:10.1093/eurjhf/hfn007.
4. Lopatin YuM, Grebennikova AA, Begrambekova YuL. Reliability and discriminant validity of the Russian version of European Self-Care behavior scale in chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2016;(8):14-9. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Гребенникова А.А., Беграмбекова Ю.Л. Надежность и дискриминантная валидность Российской вер-
5. Riegel B, Lee CS, Dickson V, et al. An Update on the Self-Care of Heart Failure Index. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2009;24(6):485-97. doi:10.1097/JCN.0b013e3181b4baa0.
6. Avila C, Riegel B, Pokorski S, et al. Cross-Cultural Adaptation and Psychometric Testing of the Brazilian Version of the Self-Care of Heart Failure Index Version 6.2. *Nursing Research and Practice*. 2013;6 pages. doi:10.1155/2013/1789768.
7. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Danielyan MO, et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(6):383-96. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Даниелян М.О. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по медикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(6):383-96.
8. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RHH, et al. Do Self-Management Interventions Work in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2016;133:1189-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018006.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3379

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинический пример осложненного течения тромбоза глубоких вен верхних конечностей (синдром Педжета-Шреттера)

Сыромятникова Л. И.^{1,2}, Алиева Э. Х.¹, Лапин О. М.², Мехряков С. А.²

Представлен редкий клинический случай развития тромбоза легочной артерии у пациентки с синдромом Педжета-Шреттера.

Ключевые слова: синдром Педжета-Шреттера, тромбоз глубоких вен верхних конечностей, тромбоз легочной артерии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь; ²ГБУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 4, Пермь, Россия.

Сыромятникова Л. И. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1, врач-кардиолог высшей квалификационной категории; руководитель сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8305-1115, Алиева Э. Х.* — врач-ординатор, ORCID: 0000-0002-4313-6317, Лапин О. М. — к.м.н., зав. отде-

лением кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда, врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог высшей категории, ORCID: 0000-0002-1288-4478, Мехряков С. А. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5679-4100.

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

Рукопись получена 16.06.2019

Рецензия получена 31.07.2019

Принята к публикации 17.08.2019



Для цитирования: Сыромятникова Л. И., Алиева Э. Х., Лапин О. М., Мехряков С. А. Клинический пример осложненного течения тромбоза глубоких вен верхних конечностей (синдром Педжета-Шреттера). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3379
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3379

Complicated upper extremity deep vein thrombosis (Paget-Schroetter disease): a case report

Syromyatnikova L. I.^{1,2}, Aliev E. Kh.¹, Lapin O. M.², Mekhryakov S. A.²

We report the case of the development of pulmonary embolism in a patient with Paget-Schroetter disease.

Key words: Paget-Schroetter disease, upper extremity deep vein thrombosis, pulmonary embolism.

Relationships and Activities: not.

¹E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm; ²City Clinical Hospital № 4, Perm, Russia.

Syromyatnikova L. I. ORCID: 0000-0002-8305-1115, Aliev E. Kh. ORCID: 0000-0002-4313-6317, Lapin O. M. ORCID: 0000-0002-1288-4478, Mekhryakov S. A. ORCID: 0000-0001-5679-4100.

Received: 16.06.2019 **Revision Received:** 31.07.2019 **Accepted:** 17.08.2019

For citation: Syromyatnikova L. I., Aliev E. Kh., Lapin O. M., Mekhryakov S. A. Complicated upper extremity deep vein thrombosis (Paget-Schroetter disease): a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3379
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3379

Синдром Педжета-Шреттера или тромбоз усилия “effort thrombosis”, представляет редко встречающийся первичный тромбоз глубоких вен верхней конечности, который возникает спонтанно, как правило, у молодых, здоровых пациентов после напряженной физической деятельности [1]. Данный синдром заслуживает внимания с учетом трудоспособной и молодой категории пациентов, последующего ограничения профессиональной и повседневной деятельности, а также уникальности каждой клинической ситуации.

Молодая женщина 29 лет обратилась в экстренном порядке в приемное отделение стационара с жалобами на отеки, распирающие боли в правой руке. При сборе анамнеза установлено, что ранее считала себя практически здоровой, профессио-

нально занимается спортом, является инструктором по фитнесу. Накануне настоящего ухудшения выполняла высокоинтенсивный цикл круговой тренировки с отягощением, в т.ч. становую тягу (вес >20 кг), что сопровождалось выраженной дегидратацией без восполнения объема жидкости в течение тренировки. На следующее утро после тренировки появился отек правого плеча с последующим регрессом, через 2 сут. отек стал более выраженным, распространился на предплечье, появилось ощущение дискомфорта, что заставило обратиться за медицинской помощью.

При осмотре тип телосложения правильный, конституция нормостеническая. Кожные покровы смуглые. Развитие подкожно-жировой клетчатки слабое, рост — 166 см, вес — 58 кг, индекс массы тела — 21,0 кг/м². Развитие мышечной системы повышен-

ное, симметричное и пропорциональное. Температура тела в подмышечной впадине — 36,6° С. Тип дыхания грудной с частотой 18 в мин, дыхание ритмичное. Со стороны системы дыхания и кровообращения патологических изменений при осмотре, пальпации, перкуссии не выявлено. Артериальное давление 120/70 мм рт.ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений 66 в мин, сатурация 98%. Status localis: правое надплечье, плечо, верхняя треть предплечья умеренно отечны. В сравнении с левой рукой правое плечо +3 см., правое предплечье +1,5 см. Кожные покровы плеча с цианотичным оттенком, мягкие ткани напряжены, слегка расширены поверхностные вены на руке, положительный симптом Аршеля.

При ультразвуковом исследовании вен верхних конечностей выявлен отек подкожной клетчатки плеча, в подмышечной, подключичной венах визуализировался изоэхогенный тромб, кровоток в режиме “цветного доплера” не получен, вена датчиком не компрессировалась. По данным рентгенографии органов грудной клетки, инфильтративных и очаговых теней не выявлено.

На основании данных анамнеза, объективного обследования установлен диагноз: “синдром Педжета-Шреттера справа. Тромбоз подключичной вены справа”. Пациентка госпитализирована в хирургическое отделение, принято решение о консервативной тактике ведения. Назначена инфузионная терапия, ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза/сут., пентоксифиллин, детралекс, диклофенак парентерально, рука в физиологическом положении — “гамачок”, эластическая компрессия.

Оценка стандартной коагулограммы при обращении в стационар не выявила значимых отклонений от нормы по показателям: аденозинфосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов, активированное частичное протромбиновое время, протромбиновое время, фибриноген, уровень растворимых фибриномономерных комплексов, за исключением удлинения времени Хагеман-зависимого лизиса до 15 мин при должном интервале 8-12 мин.

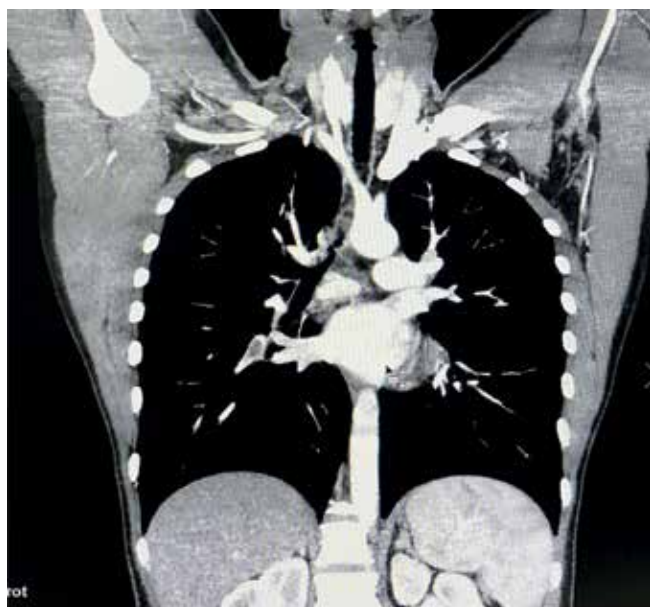
При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки данных за наличие дополнительных шейных ребер, аномального сужения реберно-ключичного промежутка не получено. Для исключения вторичного характера тромбоза, уточнения провоцирующих факторов выполнено обследование на онкомаркеры. СА-242 (желудочно-кишечный тракт) 24,9 МЕ/мл (0-20 МЕ/мл) — в пределах “серой зоны”. Тиреоглобулин, СА-125 (яичники), НСЕ (овсяноклеточный рак легкого) и СА — 153 (молочные железы) в пределах нормальных значений. Результаты исследования на гомоцистеин в пределах нормальных значений — 10,3 мкмоль/л (5-12 мкмоль/л). Антитромботический потенциал сохранен: антитромбин-III

равнялся 115% (критерии нормы 75-125%), протеин С — 87% (критерии нормы 65-145%). Волчаночный антикоагулянт — не увеличен, антифосфолипидный скрининг — данные отрицательны. D-димер на 9-е сут. болезни 614 нгFEU/мл (критерии нормы 0-500 нгFEU/мл). Данные генетического исследования на фолатный цикл выявили полиморфизм генов *MTHFR* (A22V — CT/E429A-AC), *MTRR* (AG) в гетерогенном состоянии, что определяет снижение функциональной активности фермента. Также выявлен полиморфизм гена *SLC19A1* в гетерозиготном состоянии (AG), что ассоциировано с пониженным уровнем фолатов в плазме. При анализе плазменных факторов отмечен полиморфизм гена *FGB* в гетерозиготном состоянии (GA), приводящий к повышению уровня фибриногена в крови, а также полиморфизм в гене *SERPINE* (5G/4G), что ассоциировано с пониженным фибринолизом. Исследование тромбоцитарных факторов установило полиморфизм гена *GP1BA* (T-5C) в гетерозиготном состоянии (TC), что ассоциировано с риском тромбозов. Аллель риска G гена *SELPLG* в гомозиготном состоянии (GG) отражает повышенный проагрегантный потенциал лейкоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия и как следствие увеличенный риск тромбообразования.

За период пребывания в стационаре пациентка отмечала улучшение состояния в виде уменьшения отека руки, исчезновения болевых ощущений. Жалоб на одышку, боли в груди не отмечала, гемодинамика за весь период наблюдения оставалась стабильной, температура тела — нормальной. При плановом проведении эхокардиографического исследования на клапане легочной артерии выявлена регургитация I степени, легочная гипертензия I степени. Для исключения тромбоэмболии легочной артерии выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастом. В нижней доле правого легкого в области латерального синуса определялось очагово-подобное образование, прилежащее к паракостально плевре, округлой формы, размером 10 мм. В сегментарных артериях S1-2 справа установлен дефект наполнения протяженностью до 17 мм, частично перекрывающий просвет сосуда (рис. 1), подключичная вена справа контрастом не заполнялась.

При повторном выполнении ультразвукового исследования сосудов правой верхней конечности на 9-е сут. болезни обнаружены признаки пристеночной реканализации тромбоза плечевой вены в проксимальном сегменте (свободный просвет до 30%). Проксимальная граница тромба визуализирована у слияния с подмышечной веной, флотирующего тромбоза не выявлено.

На основании выполненного инструментального обследования у пациентки верифицировано осложненное течение тромбоза подключичной, подмышечной и плечевой вен справа с развитием асимптомной



А



В



С

Рис. 1 (А, В, С). Компьютерная томография органов грудной клетки, выполненная пациентке на 9-й день болезни — тромбоэмболия сегментарных артерий правого легкого (А). Очаговая тень — инфаркт пневмонии правого легкого на аксиальном (В) и боковом срезе (С).

тромбоэмболии сегментарных артерий правого легкого.

Пациентка с улучшением выписана на 15-е сут. на амбулаторное лечение с продолжением приема ривароксана в дозе 15 мг 2 раза/сут. до 3 нед. с последующим переходом на 20 мг однократно в течение 6 мес. Рекомендовано продолжить прием флеботоника в течение 1 мес., затем курсами 2-3 раза в год, компрессионный трикотаж на руку II степени длительно, ограничение нагрузок на правую руку с исключением силовых упражнений. Для активации эндогенного фибринолиза рекомендована аэробная физическая активность в пределах рекомендуемой для взрослой популяции (150-300 мин в нед. умеренная физическая активность).

При повторной явке через 1 мес. на фоне использования эластичного трикотажа периодически отмечает отсутствие отека правой руки, жалоб на одышку

не предъявляет, эпизодически отмечает боли в правой половине грудной клетки по типу торакоалгий. D-димер зарегистрирована динамика снижения и нормализации значения на уровне 410 нгFEU/мл (критерии нормы 0-500 нгFEU/мл). Через полгода наблюдения — пациентка жалоб не предъявляет, интенсивные силовые нагрузки на плечевой пояс исключены. На фоне приема антикоагулянта — обильные менструации, что потребовало приема препаратов железа. После завершения приема ривароксана пациентка планирует беременность.

Заключение

Синдром усилия — достаточно редкое состояние как по механизму его развития, так и по локализации, что обуславливает отсутствие доказанного с позиции клинических рандомизированных исследований рекомендаций по лечению. Изменение усло-

вий жизни, увеличение количества молодых людей, занимающихся активными видами спорта, вероятно, определит увеличение количества данных пациентов. В представленном случае имела место типичная клиническая картина, наличие стереотипного анамнеза с повышенной нагрузкой на ведущую руку, характерные изменения пораженной конечности. Из дополнительных факторов риска необходимо отметить выраженное обезвоживание на фоне интенсивной силовой тренировки, генетическую предрасположенность к тромбообразованию.

Агрессивный подход в лечении данной группы пациентов, включающий катетерный продленный тромболизис в сочетании с хирургическим лечением (резекция I ребра и/или стентирование подключичной вены) базируется на мнении ряда авторов [2, 3],

однако сопровождается риском интра- и периоперационных осложнений, риском кровотечений на фоне продленного тромболизиса. При ведении пациентки избрана консервативная тактика лечения, с назначением антикоагулянтов согласно рекомендованным схемам лечения [4, 5], спазмолитической и противовоспалительной терапии, венозных препаратов, применения индивидуального эластического трикотажа, что определило благоприятный прогноз, но потребовало изменения привычного образа жизни.

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

Литература/References

1. Higuchi R, Miyawaki M, Yasuga Y, et al. Paget-Schroetter syndrome accompanied by pulmonary thromboembolism. J Cardiol Cases. 2019 Jan 17;19(3):93-6. doi:10.1016/j.jccase.2018.12.004.
2. Peek J, Vos C, Unlu C. Outcome of Surgical Treatment for Thoracic Outlet Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Vasc Surg. 2017;40:303-26. doi:10.1016/j.avsg.2016.07.065.
3. Gentile C, Arriaga M, Peckins Ch. Primary. Axillo-subclavian Vein Thrombosis in a Young Patient. American Journal of Medical Case Reports. 2016;9:315-8. <http://pubs.sciepub.com/ajmcr/4/9/6/>.
4. Wendy L, Le Gal G, Bates ShM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. 2018;23:3226-56. doi:10.1182/bloodadvances.2018024828.
5. Andriashkin AV, Andriashkin VV, Arutunov GP, et al. Russian clinical guidelines for diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolic disorders. Phlebology. 2015;2:1-52. (In Russ.) Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). Флебология. 2015;2:1-52.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3602

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинический случай выявления бессимптомной неразорвавшейся аневризмы левого синуса Вальсальвы

Садыкова Г. К.^{1,2}, Иванов Д. О.¹, Лепёхина А. С.², Рязанов В. В.¹

Ключевые слова: синус Вальсальвы, аневризма, аорта, компьютерная томография, аортография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Садыкова Г. К. — аспирант, кафедра современных методов диагностики и радиолучевой терапии, ORCID: 0000-0002-6791-518X, Иванов Д. О. — д.м.н., профессор, ректор, главный неонатолог Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0060-4168, Лепёхина А. С.* — ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0002-3805-8430, Рязанов В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой современных методов диагностики и радиолучевой терапии, ORCID: 0000-0002-0037-2854.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna20.04.1994@yandex.ru

Рукопись получена 05.11.2019

Рецензия получена 16.12.2019

Принята к публикации 23.12.2019



Для цитирования: Садыкова Г. К., Иванов Д. О., Лепёхина А. С., Рязанов В. В. Клинический случай выявления бессимптомной неразорвавшейся аневризмы левого синуса Вальсальвы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3602
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3602

Asymptomatic unruptured aneurysm of the left sinus of Valsalva: a case history report

Sadykova G. K.^{1,2}, Ivanov D. O.¹, Lepekhina A. S.², Ryazanov V. V.¹

Key words: Valsalva sinus, aneurysm, aorta, computed tomography, aortography.

Relationships and Activities: not.

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Sadykova G. K. ORCID: 0000-0002-6791-518X, Ivanov D. O. ORCID: 0000-0002-0060-4168, Lepekhina A. S. ORCID: 0000-0002-3805-8430, Ryazanov V. V. ORCID: 0000-0002-0037-2854.

Received: 05.11.2019 **Revision Received:** 16.12.2019 **Accepted:** 23.12.2019

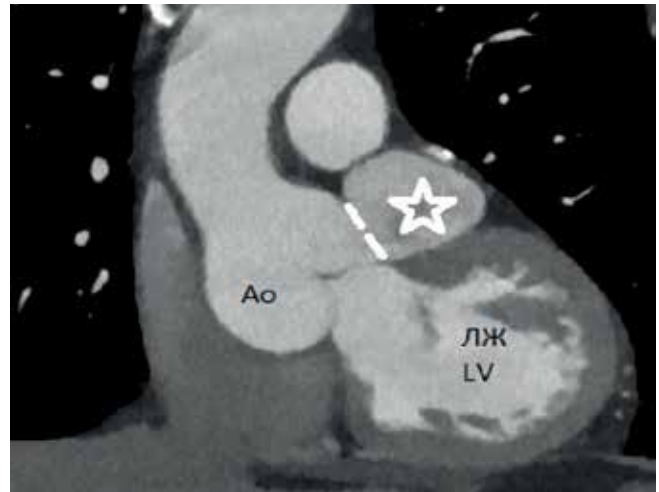
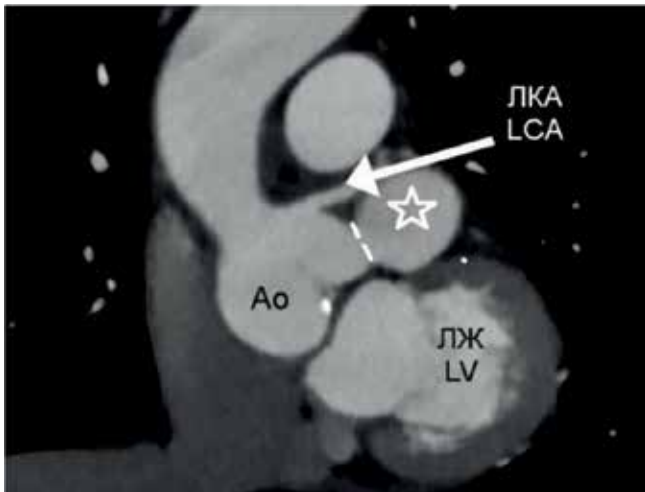
For citation: Sadykova G. K., Ivanov D. O., Lepekhina A. S., Ryazanov V. V. Asymptomatic unruptured aneurysm of the left sinus of Valsalva: a case history report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3602
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3602

Аневризма синуса Вальсальвы (АСВ) определяется как расширение одного или нескольких синусов аорты, расположенных между кольцом аортального клапана и синотубулярным соединением, мешотчатой или тубулярной формы.

Принимая во внимание различные клинические проявления и сложность локализации, обнаружение разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм может стать диагностической проблемой. Хотя разрыв аневризмы потенциально фатален, прогноз после лечения может быть благоприятным [1-4].

Представляем клинический случай пациента, у которого аневризма левого синуса Вальсальвы оказалась случайной находкой при КТ-аортографии, выполненной для исключения веретеновидной аневризмы восходящего отдела аорты.

Пациент Ш. 79 лет около 20 лет страдает гипертонической болезнью. В феврале 2016г на фоне гипертонического криза перенес острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы в левой гемисфере с прорывом крови в желудочковую систему, правосторонним рефлекторным гемипарезом, гемипарезом. При обследовании тогда же по данным стандартной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено аневризматическое расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы до 52 мм (без признаков диссекции), аортальная недостаточность 2 степени. Пациент консультирован кардиохирургом: показания к хирургическому лечению отсутствуют, рекомендовано динамическое наблюдение.



А

Б

Рис. 1 (А, Б). КТ-томограммы сердца и восходящей аорты, фронтальная плоскость.

Примечание: звёздочкой обозначена аневризма левого синуса Вальсальвы, штрих-линией — шейка аневризмы. ЛЖ (LV) — левый желудочек, Ao — аорта. ЛКА (LCA) — левая коронарная артерия.

В 2017г дважды было проведено трансторакальное ЭхоКГ-исследование, по результатам последнего: от 08.11.17г — аорта аневризматически расширена на уровне синусов до 58 мм, в восходящем отделе до 39 мм; аортальный клапан состоит из 3-х полулуний, створки уплотнены, частично кальцинированы у основания, закрытие неполное; глобальная сократительная способность левого желудочка сохранена (фракция выброса 55%). Компьютерная томография аорты не проводилась.

В конце ноября 2018г на фоне учащения подъемов артериального давления пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, где было проведено комплексное обследование. При поступлении пациент жаловался на эпизодические сердцебиения, неустойчивость при ходьбе, головокружение, общую слабость, боль в крупных суставах.

По данным ЭхоКГ от 29.11.18г, аорта на уровне фиброзного кольца — 26 мм, синусов Вальсальвы — 59 мм, восходящей аорты — 39 мм; стенки уплотнены, утолщены; левый желудочек не расширен, стенки его утолщены до 15 мм, преимущественно за счет межжелудочковой перегородки; концентрическая гипертрофия левого желудочка, глобальная сократительная способность левого желудочка сохранена (фракция выброса 55%).

По данным электрокардиографии от 23.11.18г: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 70 уд./мин, отклонение электрической оси сердца влево, замедление внутрипредсердного проведения, местная внутрижелудочковая блокада в нижней стенке левого желудочка.

Ультразвуковое триплексное исследование брахиоцефальных артерий показало атеросклеротическое поражение без гемодинамически значимых стенозов.

По данным рентгенографии грудной клетки от 23.11.2018г сердце расширено за счет левого желудочка, левого предсердия, правого предсердия, аорта уплотнена.

Для уточнения характера и размеров аневризмы аорты было принято решение о проведении мульти-спиральной компьютерной томографии аорты с внутривенным контрастированием с последующей консультацией сосудистым хирургом и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. По результатам проведенной КТ-аортографии от 06.12.2018г (рис. 1А, Б) между ушком левого предсердия и стволом лёгочной артерии выявлено округлое образование (размерами ~35x40x40 мм), с тонкими стенками, неравномерно контрастируемое без признаков тромбообразования — мешотчатая аневризма. Аневризма соединяется посредством широкой шейки (~20x20 мм) с левым коронарным синусом Вальсальвы. Шейка аневризмы: нижний край расположен непосредственно на уровне фиброзного кольца аортального клапана, верхний край — на 10 мм ниже устья левой коронарной артерии. Левая коронарная артерия контрастирована удовлетворительно, диаметром 5 мм. Передняя межжелудочковая ветвь расположена на поверхности аневризмы. Правая коронарная артерия отходит от правого коронарного синуса высоко, на границе с синотубулярным соединением, контрастирована удовлетворительно, диаметром 4 мм. Экстравазации контрастного вещества в полость перикарда, признаков диссекции комплекса интима-медиа не выявлено. Отмечается также веретеновидное расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы до 53x55 мм, синотубулярного соединения до 37x39 мм, восходящего отдела до 37x38 мм (рис. 2, 3).

Таким образом, у пациента только по результатам проведенной КТ-аортографии на фоне веретеновид-

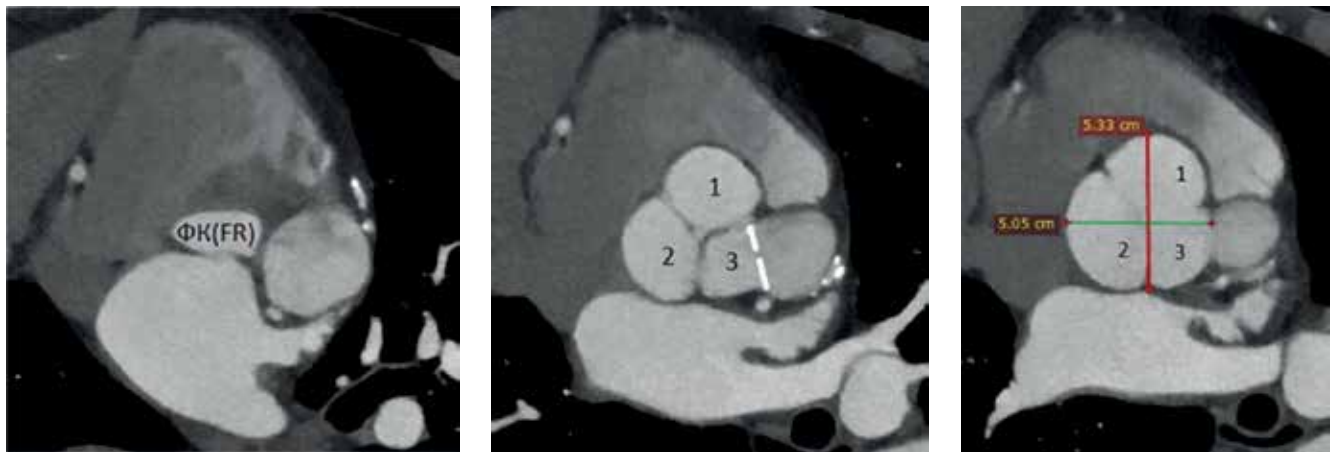


Рис. 2 (А, Б, В). Реформация по короткой оси на уровне магистральных артерий: **А** — на уровне фиброзного кольца аорты; **Б, В** — на уровне синусов Вальсальвы и шейки аневризмы левого синуса Вальсальвы.

Примечание: штрих-линией обозначена шейка аневризмы. ФК (FR) — фиброзное кольцо; 1 — правый коронарный синус; 2 — некоронарный синус; 3 — левый коронарный синус.

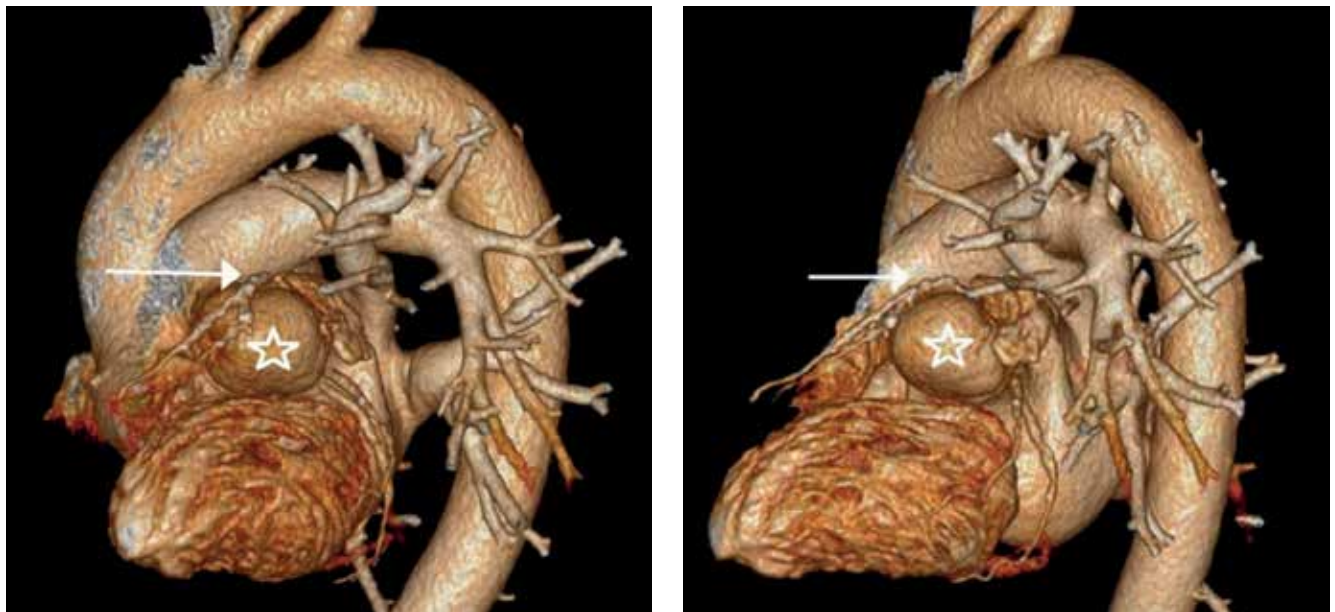


Рис. 3 (А, Б). МСКТ, 3D-реконструкция сердца и магистральных артерий.

Примечание: аневризма левого синуса Вальсальвы обозначена звёздочкой, передняя межжелудочковая ветвь обозначена стрелкой.

ного расширения аорты на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела была выявлена мешотчатая левая АСВ.

Пациент был проконсультирован сердечно-сосудистым хирургом: с учетом стабильного состояния и тяжелой сопутствующей патологии хирургическое вмешательство не показано.

Обсуждение

АСВ встречается редко, бывает врожденная и приобретенная, составляют от 0,1 до 3,5% всех пороков сердца и составляют 0,14% всех операций на откры-

том сердце [3, 4]. АСВ обычно возникает в правом коронарном синусе (70-90%), затем по частоте следует некоронарный синус (10-25%) и левый синус (<5%) [2]. В нашем клиническом наблюдении можно предположить приобретенную этиологию аневризмы с учётом экстракардиальной локализации аневризмы и вовлечения левого синуса.

Разрыв аневризмы является потенциально смертельным осложнением [4]. Значительное количество разрывов происходит в возрасте от 20 до 40 лет. Меньшее количество разрывов происходит в младенчестве и детстве, а также в старческом возрасте [3]. Анатоми-

ческое расположение синуса является основным фактором, определяющим клинический исход в случае формирования и/или разрыва АСВ [5]. Физиологические и клинические последствия разрыва зависят от скорости разрыва, размера отверстия и камеры, в которую происходит разрыв [3, 4].

У пациентов с разрывом различают две клинические картины: острый разрыв большого размера и постепенное прогрессирование небольшой перфорации. Острый, крупный разрыв может сопровождаться внезапным появлением боли в грудной клетке или выраженной одышки. Независимо от местоположения разорвавшейся аневризмы, приводящей к сбросу крови слева направо или слева налево, неизбежно возникает перегрузка объемом левых отделов сердца. Небольшие перфорации аневризм более коварны, поскольку пациенты могут оставаться бессимптомными в течение месяцев или лет, пока не разовьются признаки застойной сердечной недостаточности [3].

Клиническая картина и гемодинамические последствия разрыва аневризмы также зависят от приемной камеры. Разрыв аневризм чаще всего возникает в правом коронарном синусе (65-85%), реже в некоронарном синусе (10-30%) и еще реже в левом коронарном синусе (5%).

Аортальная регургитация является частым осложнением как разорвавшихся, так и неразорвавшихся АСВ и встречается у 30-50% пациентов [1]. В нашем наблюдении у пациента была выявлена только аортальная недостаточность второй степени.

В последние годы частота обнаружения аневризм увеличилась в связи с распространением ЭхоКГ, но АСВ обычно диагностируют в условиях клинических последствий разрыва [3]. По мнению отдельных авторов, трансторакальная ЭхоКГ является методом выбора для скрининга АСВ, с высокой чувствительностью и диагностической точностью >90%. Для детальной характеристики аневризмы (например, выявления тромботических масс, вегетаций, небольших дефектов) рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ [4]. В некоторых случаях при ЭхоКГ не удаётся выявить аневризму, как и в нашем наблюдении, что может быть связано с вариантом расположения. В нашем наблюдении аневризма располагалась в полости перикарда, и невозможность её визуализации можно объяснить совпадением по экзогенности жировой клетчатки и содержимого в полости аневризмы, поскольку нет признаков тромбообразования в полости аневризмы и стенки аневризматического мешка тонкие.

Учитывая редкость данной патологии, на сегодняшний день нет рекомендаций по диагностике и лечению АСВ. В непонятных клинических ситуациях с внезапным появлением боли в грудной клетке или выраженной одышки, нужно помнить об этой редко встречающейся патологии и при отрицательных ЭхоКГ-результатах необходимо проведение КТ-ангиокардиографии.

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

Литература/References

1. Bricker AO, Avutu B, Mohammed TL, et al. Valsalva sinus aneurysms: findings at CT and MR imaging. *Radiographics*. 2010;30:99-110. doi:10.1148/rg.301095719.
2. Chang CW, Chiu SN, Wu ET, et al. Transcatheter closure of a ruptured sinus of valsalva aneurysm. *Circ J*. 2006;70:1043-7.
3. Feldman DN, Roman MJ. Aneurysms of the sinuses of valsalva. *Cardiology*. 2006;106:73-81.
4. Hanna MF, Malguria N, Saboo SS, et al. Cross-sectional imaging of sinus of Valsalva aneurysms: lessons learned. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23:339-46. doi:10.5152/dir.2017.16522.
5. Weinreich M, Yu PJ, Trost B. Sinus of Valsalva aneurysms: review of the literature and an update on management. *Clin Cardiol*. 2015;38(3):185-9. doi:10.1002/clc.22359. Epub 2015 Mar 10.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3666

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Кобалава Ж. Д.¹, Сафарова А. Ф.^{1,2}, Кохан Е. В.¹, Исламова М. Р.^{1,2}

В обзоре обсуждается роль ультразвукового исследования легких в определении прогноза и оптимизации терапии пациентов с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование легких, В-линии, застой, сердечная недостаточность, одышка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Сафарова А. Ф. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2412-5986, eLibrary SPIN: 2661-6501, Кохан Е. В. — клинический ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-5556-7106, eLibrary SPIN: 1307-6750, Исламова

М. Р. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1951-0890.

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

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, NTproBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 18.12.2019

Рецензия получена 31.12.2019

Принята к публикации 04.01.2020



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Кохан Е. В., Исламова М. Р. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3666
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3666

Lung ultrasound in optimizing management of patients with heart failure: current status and future prospects

Kobalava Zh. D.¹, Safarova A. F.^{1,2}, Kokhan E. V.¹, Islamova M. R.^{1,2}

The review discusses the prognostic value and contribution to therapy optimization of lung ultrasound for heart failure patients.

Key words: lung ultrasound, B-lines, congestion, heart failure, dyspnea.

Relationships and Activities: not.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Safarova A. F. ORCID: 0000-0003-2412-5986, eLibrary SPIN: 2661-6501, Kokhan E. V.

ORCID: 0000-0002-5556-7106, eLibrary SPIN: 1307-6750, Islamova M. R. ORCID: 0000-0002-1951-0890.

Received: 18.12.2019 **Revision Received:** 31.12.2019 **Accepted:** 04.01.2020

For citation: Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Kokhan E. V., Islamova M. R. Lung ultrasound in optimizing management of patients with heart failure: current status and future prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3666
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3666

Несмотря на совершенствование фармакологических и нефармакологических методов профилактики и терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), ее распространенность, а также частота госпитализаций/обращений в отделения неотложной помощи по поводу декомпенсации непрерывно увеличивается [1-3]. При этом одним из основных клинических симптомов пациентов с декомпенсацией

ХСН, определяющих их обращения за медицинской помощью, является одышка [4]. Выраженность последней, кроме того, прямо связана со снижением качества жизни и стабильных больных ХСН [5]. Вместе с тем появление одышки — лишь заключительный этап гемодинамического каскада легочного застоя при ХСН (рис. 1) [6]. Потому важным и перспективным представляется раннее выявление застойных

явлений до их клинического проявления (субклинический застой). Есть основания полагать, что такой подход может позволить оптимизировать терапию как уже госпитализированных пациентов с ХСН с лучшим достижением эулемии, так и амбулаторных больных, предотвращая прогрессирование субклинического застоя в клинический. Проблему выявления субклинических признаков застоя актуализирует и неуспешность подавляющего большинства исследований у пациентов с острой сердечной недостаточностью, которая все чаще рассматривается не как отдельное заболевание, а лишь как заключительное событие, следующее за бессимптомным прогрессированием ХСН [7].

Методом, позволяющим верифицировать субклинический застой на стадии накопления жидкости в интерстициальном пространстве легких, а значит, ещё до его клинических проявлений, является ульт-

развуковое исследование (УЗИ) легких с определением В-линий. И если на первых этапах УЗИ легких рассматривалось лишь как быстрое исследование при острых состояниях с целью определения причины одышки в отделениях интенсивной терапии, то сегодня все больше сведений о перспективности использования данного метода у пациентов с ХСН [6]. В данном обзоре обсуждается методика выполнения УЗИ легких пациентам с ХСН, а также его значение в терапии, определении прогноза таких больных и некоторые перспективы модификации метода, в том числе, его использование во время стресс-теста.

Методы оценки гемодинамического застоя у пациентов с ХСН

Точность обсуждаемых ниже методик определяет их применимость как у пациентов с возможными клиническими признаками и/или симптомами

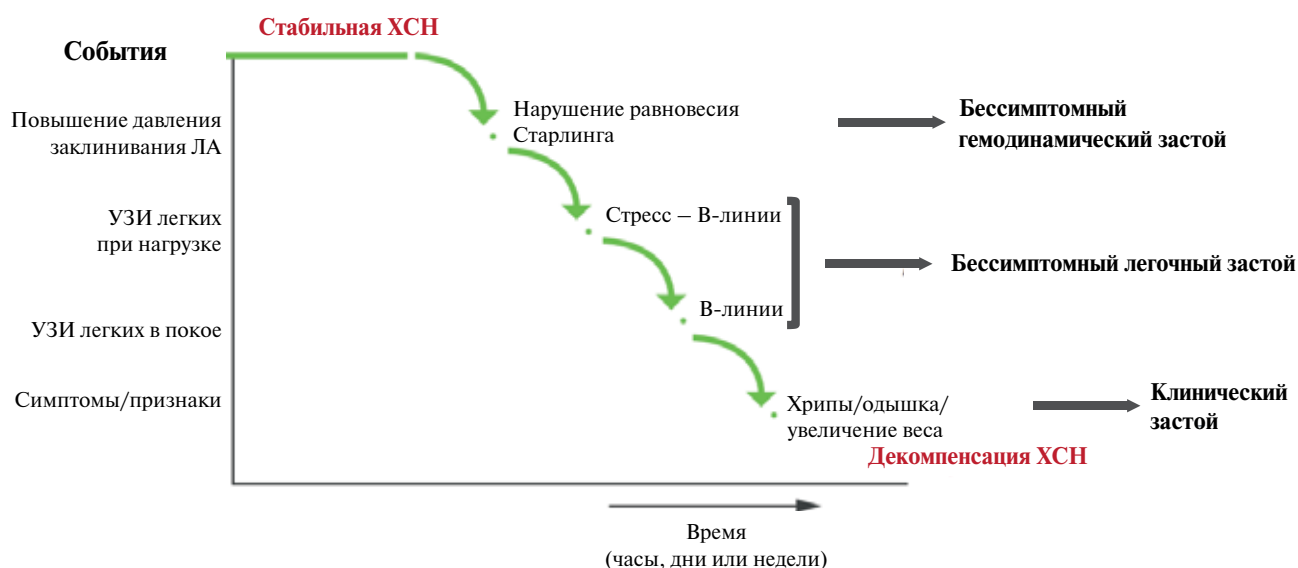


Рис. 1. Каскад формирования застоя жидкости в легких [с изменениями из 6].

Таблица 1

Чувствительность и специфичность различных методов в выявлении застойных явлений

Методика	Чувствительность, %	Специфичность, %	С чем выполнено сравнение
ЦВД >8 см	48	78	Давление в ПП >7 мм рт.ст.
Гепатоюгулярный рефлюкс	50	75	Давление в ПП >7 мм рт.ст.
Гепатомегалия	51	62	Давление в ПП >7 мм рт.ст.
Двусторонние отеки ног	94	10	Давление в ПП >7 мм рт.ст.
Одышка в покое	50	73	ДЗЛА >18 мм рт.ст.
Одышка при нагрузке	66	52	ДЗЛА >18 мм рт.ст.
Ортопноэ	66	47	ДЗЛА >18 мм рт.ст.
Третий тон	73	42	ДЗЛА >18 мм рт.ст.
Хрипы	13	90	ДЗЛА >18 мм рт.ст.
Коллабирование НПВ <50%	12	27	Давление в ПП >7 мм рт.ст.
В-линии при УЗИ легких	86	40	ДЗЛА >18 мм рт.ст.

Примечание: ЦВД — центральное венозное давление, НПВ — нижняя полая вена, УЗИ — ультразвуковое исследование, ПП — правое предсердие, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии.

застоя, так и в их отсутствии. При этом если у первых использование упомянутых методов целесообразно с точки зрения определения кардиального генеза признаков/симптомов, ввиду их невысокой чувствительности и специфичности (табл. 1) [8], то у последних — для установления факта наличия субклинического застоя.

Инвазивным и наиболее объективным методом оценки гемодинамического застоя является катетеризация правых отделов сердца с помощью катетера Сван-Ганца и определение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), которое является косвенным показателем конечно-диастолического давления левого желудочка и давления в полости левого предсердия [9]. Однако процедура является технически сложной, что делает ее малодоступной и, хотя и является малоинвазивной, все же сопряжена с определенными рисками. Все эти факторы определяют невозможность ее применения в рутинной клинической практике, особенно, в амбулаторных условиях.

Аналогична ситуация и с беспроводными имплантируемыми устройствами для мониторингирования гемодинамики (W-IHM — wireless implantable haemodynamic monitoring system), которые напрямую оценивают давление в системе легочной артерии [10].

Более доступной методикой является неинвазивное определение легочного импеданса, патофизиологическим принципом которого является изменение сопротивления легочной ткани при накоплении жидкости во внесосудистом пространстве легких. В исследовании IMPEDANCE-HF терапия 256 амбулаторных пациентов с ХСН, основанная на периодической оценке легочного импеданса и коррекции в соответствии с его изменениями терапии, привела к уменьшению количества госпитализаций по поводу ХСН в течение года наблюдения (52 vs 12%; $p < 0,001$) [11]. Однако пока метод не получил широкого применения, что может быть связано с некоторой инертностью врачей, а также низкой доступностью аппаратов, необходимых для оценки легочного импеданса, в реальной клинической практике.

Сегодня одним из основных и нередко единственным инструментальным методом диагностики застоя жидкости в легких является рентгенологическое исследование органов грудной полости. Однако в исследованиях продемонстрирована недостаточная чувствительность и специфичность метода: запаздывание рентгенологической картины, ее несоответствие даже клиническим признакам застоя и, следовательно, отсутствие возможности диагностики субклинической стадии внесосудистого накопления жидкости в легких [12, 13].

Таким образом, несовершенство перечисленных методик определяет интерес к УЗИ легких как к простому, доступному и достаточно точному методу,

использование которого возможно для диагностики субклинического и клинического застоя у пациентов с ХСН.

Ультразвуковое исследование легких у пациентов с ХСН

История метода и его физические основы. Традиционно считалось, что из-за большого содержания воздуха в альвеолах УЗИ не подходит для оценки состояния легочной паренхимы ввиду выраженного рассеивания ультразвука в воздушной среде. Такое утверждение справедливо для нормального легкого, однако при различных заболеваниях (интерстициальные синдромы, отек легких) сопротивление легочной ткани меняется, что приводит к изменению УЗИ-картины.

В 1982г впервые были описаны артефакты хвостов кометы (аналогичные артефакты появляются при легочном застое) при УЗИ у пациента с дробовым ранением живота [14]. Предположено, что это артефакты реверберации, возникающие в результате большой разницы сопротивления между объектом и окружающей средой. Далее, в 1997г впервые описаны различные ультразвуковые паттерны у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, интерстициальным фиброзом и отеком легких [15]. Сегодня именно эти паттерны составляют основу протокола BLUE, использующегося для диагностики генеза острой респираторной недостаточности у пациентов в отделениях интенсивной терапии [16]. И, наконец, в 2004г УЗИ легких в комбинации с трансторакальной эхокардиографией впервые используется для обнаружения легочного застоя у пациентов с ХСН [17]. Таким образом, несмотря на анатомическую близость, несложную технику выполнения, разрыв между методиками эхокардиографии и УЗИ легких составляет почти 50 лет.

Сегодня установлено, что УЗИ легких демонстрирует более высокую чувствительность в диагностике застоя в сравнении с рентгенографическим исследованием органов грудной полости. Так, в проспективном когортном исследовании Wooten WM, et al. чувствительность УЗИ легких в выявлении легочного застоя по сравнению с рентгенологическим исследованием была значимо выше (96 vs 65%; $p < 0,001$) [18]. А в метаанализе Martindale JL, et al., включившем 17893 пациента с подозрением на острую сердечную недостаточность, наличие В-линий определяло кардиогенное происхождение одышки с чувствительностью 85% и специфичностью 93%, что превышало значения аналогичных показателей для одышки, повышения давления в яремных венах, отеков нижних конечностей, плеврального выпота, рестриктивного типа диастолической дисфункции, сниженной фракции выброса и увеличения конечного диастолического размера левого желудочка [19].

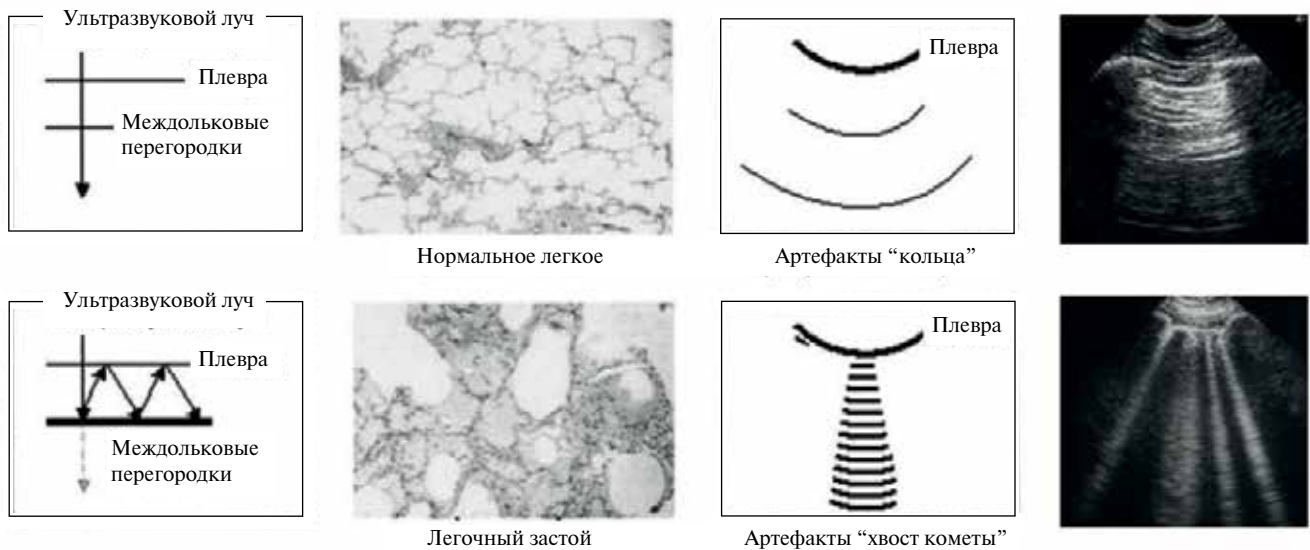


Рис. 2. Ультразвуковые паттерны и возможные механизмы их возникновения в норме и при легочном застое [с изменениями из 17].

Интересно, что несмотря на относительно широкую распространенность УЗИ легких сегодня, до сих пор не существует единого физического объяснения выявляемых паттернов. Считается, что большинство из них являются различными артефактами.

Следует отметить, что в случае нормального состояния легочной паренхимы ультразвуковой луч, проходя через плевру и междольковые перегородки образует так называемый А-профиль, состоящий из артефактов “кольца”. Однако в случае наличия жидкости во внесосудистом (интерстициальном) пространстве легких междольковые перегородки утолщаются, что приводит к многократному отражению ультразвуковых лучей (реверберации) и появлению В-линий (В-профиль) или артефактов хвоста кометы, которые и являются ультразвуковым признаком застоя (рис. 2) [6, 17].

Методика выполнения. Одним из главных преимуществ УЗИ легких является его доступность, простота и быстрота выполнения. Так, методика не требует длительного обучения (считается, что среднее время обучения УЗИ легких для выявления В-линий составляет 30 мин), ее выполнение возможно на любом, в том числе портативном, ультразвуковом аппарате, а продолжительность исследования не превышает 5 мин и как правило ограничивается 2 мин [6, 20]. При этом для кардиологических пациентов особенно привлекательным представляется последовательное выполнение УЗИ легких и эхокардиографии, что с большей точностью и пониманием позволяет предположить происхождение внесосудистой жидкости легких в случае ее обнаружения, а также оценить степень компенсации кардиальной патологии при ее наличии.

Изначально при проведении УЗИ легких сканирование и получение изображения В-линий производилось в 28 зонах. Однако данная методика представляется достаточно трудоемкой и относительно времязатратной (хотя здесь следует отметить, что продолжительность даже такого исследования ограничена 5-10 мин). Сегодня же в описании методики УЗИ легких все чаще можно увидеть рекомендацию проведения исследования со сканированием 8 и 4 зон [21-23] (рис. 3), что обусловлено высокой корреляцией результатов при сканировании 28 и меньшего (8 или 4) количества зон [24]. Стоит отметить, что для 8 или 4 зон сканирования выбраны точки с наибольшей вероятностью наличия В-линий, так называемые “мокрые точки”.

Несмотря на все большее количество публикаций, посвященных использованию УЗИ легких у пациентов с ХСН, точные количественные критерии тяжести застоя до сих пор не установлены, что главным образом обусловлено некоторой сложностью подсчета В-линий при их постоянном движении, а также большим вниманием к самому факту их наличия. Так, считается, что выявление пяти и более В-линий в передних и латеральных зонах всегда указывает на отклонение от нормы. А суммация числа В-линий может использоваться для определения количества внесосудистой жидкости в легких (табл. 2) [21]. По данным литературы, вариабельность результатов оценки В-линий при УЗИ легких составляет при выполнении исследования одним исследователем 5%, а разными — 7% [17].

Возможной перспективой модификации метода может стать его использование при нагрузке. Так, уже сегодня в объединенных рекомендациях Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализа-

Таблица 2

**Соотношение числа В-линий
и количества внесосудистой жидкости в легких**

Число В-линий при сканировании 28 зон	Количество жидкости во внесосудистом пространстве легких
≤5	Отсутствует
6-15	Небольшое (легкий застой)
16-30	Умеренное (умеренный застой)
≥30	Значительное (тяжелый застой)

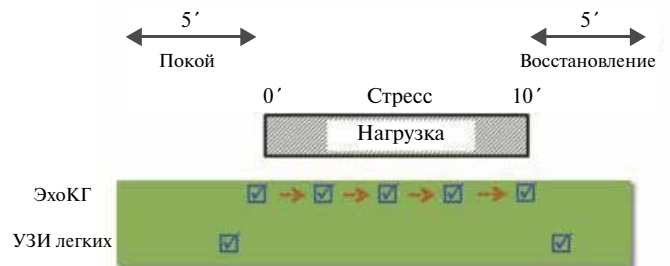


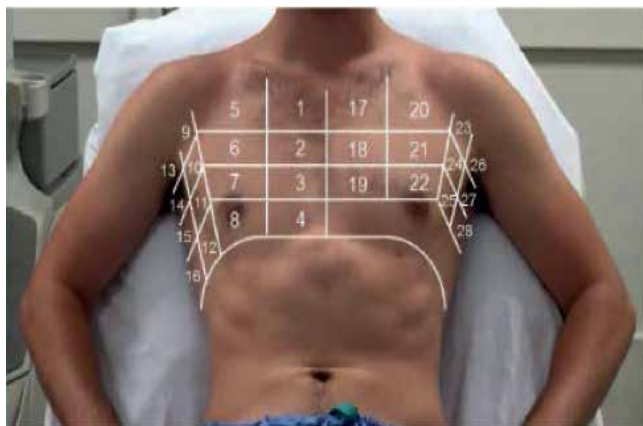
Рис. 4. Протокол LUS-SE — выполнение УЗИ легких до и после стресс-теста [с изменениями из 24].

ции (EACVI) и Американского общества эхокардиографии (ASE), упомянута высокая диагностическая ценность появления В-линий при УЗИ легких после нагрузочного теста в определении связи одышки с легочным застоем [25]. В предложенном Scali MC, et al. протоколе выполнения УЗИ легких при нагрузке (LUS-SE) рекомендовано использовать методику сканирования 4 зон, а также совмещать исследование со стресс-эхокардиографией, однако в отличие от нее выполнять его до начала нагрузочной пробы и в период восстановления (рис. 4) [24]. Предполагается, что выполнение УЗИ легких при нагрузке может позволить выявить скрытый в покое гемодинамический застой. Picano E, et al. выделили 3 фенотипических класса гемодинамического легочного застоя, определяющих риск декомпенсации ХСН (табл. 3) [26]. Ожидается, что более точные данные относительно роли стресс УЗИ легких для пациентов с заболеваниями сердца будут получены после завершения широкомасштабной международной программы Stress Echo 2020, в которой помимо прочего будет оценено прогностическое значение В-линий при стресс-УЗИ легких у пациентов с сердечной недоста-

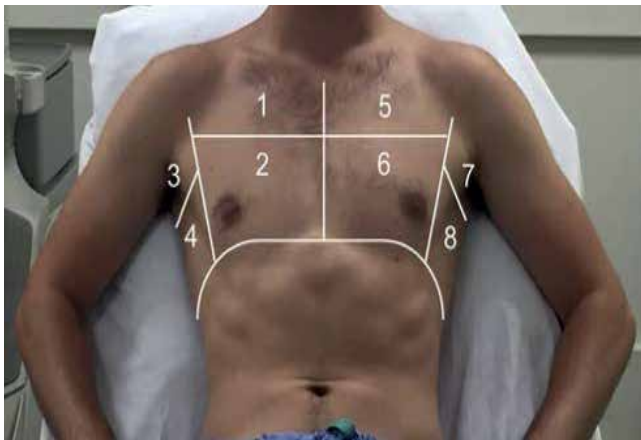
Таблица 3

Три стадии легочного застоя при хронической сердечной недостаточности

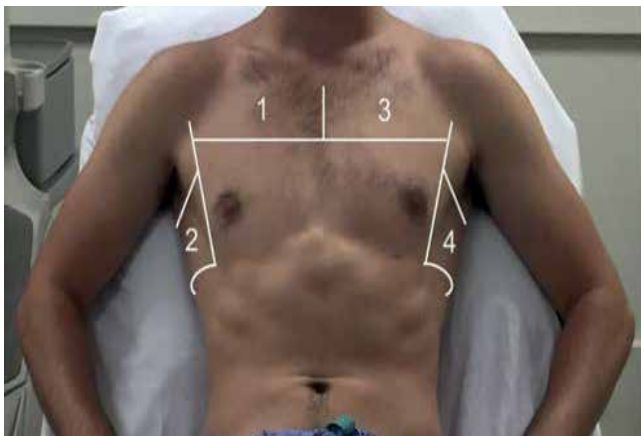
	“Сухое” легкое	“Мокрое” при нагрузке легкое	“Мокрое” в покое легкое
Легкое в покое	“сухое”	“сухое”	“мокрое”
Легкое при нагрузке	“сухое”	“мокрое”	очень “мокрое”
В-линии в покое	нет	нет	есть
В-линии при нагрузке (стресс В-линии)	нет	есть	есть
Риск декомпенсации СН	низкий	промежуточный	высокий



А



Б



В

Рис. 3 (А, Б, В). Сканирование 28 (А), 8 (Б) и 4 (В) зон при проведении УЗИ легких для выявления интерстициального синдрома [с изменениями из 22, 23].

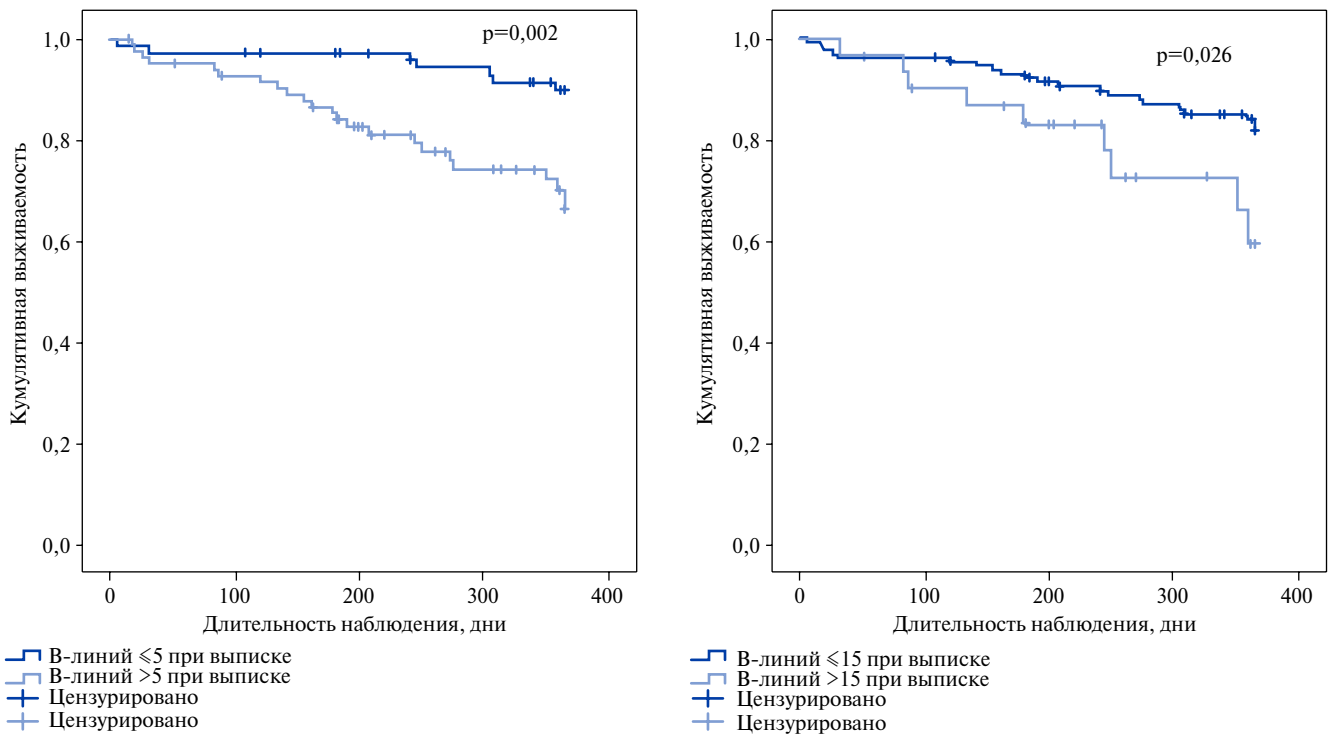


Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана-Майера без смерти от всех причин в зависимости от наличия и выраженности легочного застоя по данным УЗИ при выписке.

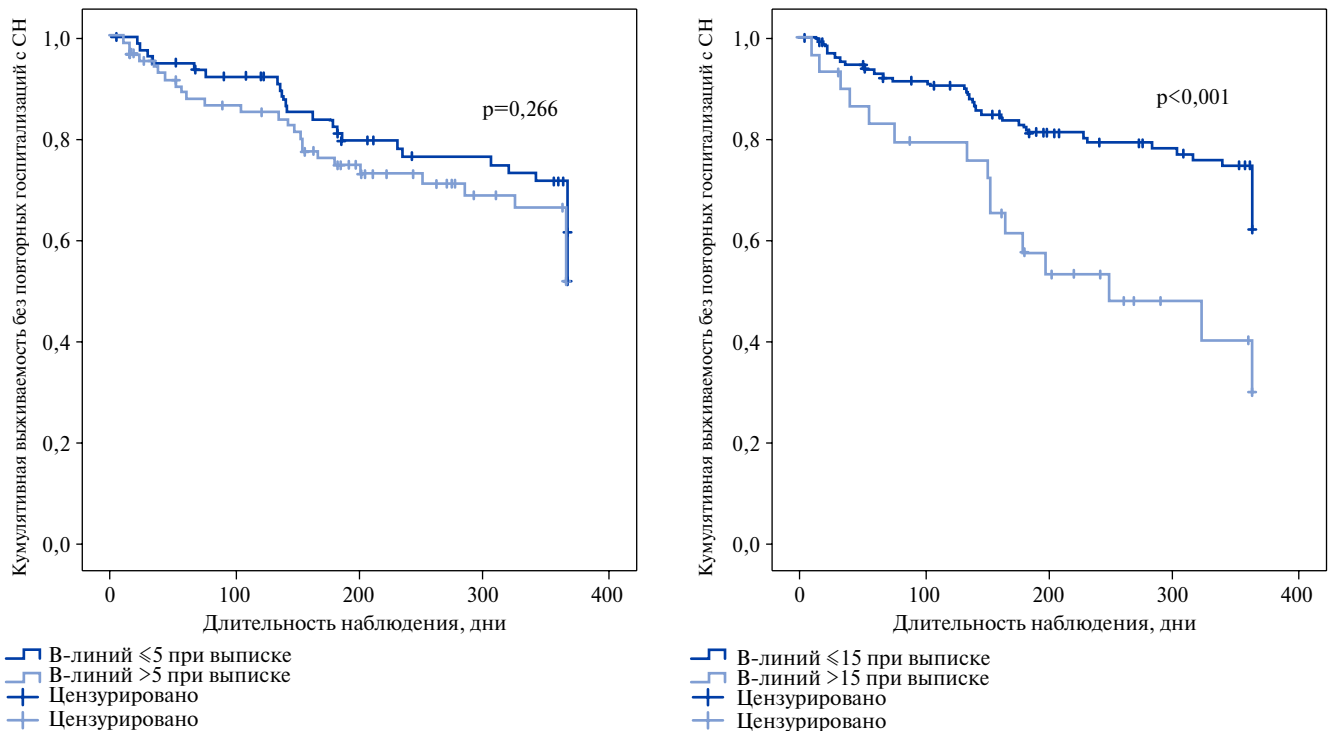


Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана-Майера без повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в зависимости от наличия и выраженности легочного застоя по данным УЗИ при выписке.

точностью (в том числе с сохраненной фракцией выброса), гипертрофической кардиомиопатией и митральной регургитацией после хирургической коррекции пороков [27].

Использование метода в определении прогноза и коррекции терапии больных ХСН. Прогностическое значение УЗИ легких в сравнении с традиционными маркерами неблагоприятных исходов больных ХСН

оценивалось в различных исследованиях. Так, в одном из них было показано, что у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, количество В-линий ≥ 30 (28 зон сканирования) при выписке представляло более ценную прогностическую информацию в отношении повторной госпитализации по поводу ХСН или смерти от всех причин в течение 3 мес., чем оценка выраженности ХСН по NYHA и BNP (integrated discrimination index = 15%; $p=0,02$) [28].

В исследовании, выполненном в нашем центре, включившем 162 пациента с декомпенсацией ХСН [среднее значение фракции выброса левого желудочка $40 \pm 14\%$, медиана N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) 4246 (1741; 6837) пг/мл] УЗИ легких проводилось при поступлении и выписке. Сумму В-линий ≤ 5 считали нормальной, 6-15, 16-30 и >30 — как легкий, умеренный и тяжелый легочный застой, соответственно (8 зон сканирования). Было установлено, что при поступлении тяжелая степень легочного застоя отмечалась в 67% случаев, умеренная — в 32%, легкая — в 1%; при выписке аналогичные частоты составили 33, 15 и 4%, соответственно. Количество В-линий >5 при выписке было независимо связано с более высокой вероятностью смерти от всех причин в течение года после выписки (отношение рисков (ОР) 2,86, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-7,13, $p=0,024$); а сумма В-линий >15 — с более высокой вероятностью повторной госпитализации по поводу ХСН (ОР 2,83, 95% ДИ 1,41-5,67, $p<0,003$) (рис. 5, 6) [29].

Помимо прогностической ценности, УЗИ легких с оценкой профиля В-линий представляется перспективным методом мониторингирования динамики легочного застоя в ответ на лечение и оптимизации терапии как у госпитальных, так и у амбулаторных больных с ХСН. Ключевым вопросом в настоящее время является возможность использования количественной оценки В-линий в качестве суррогатной конечной точки для коррекции диуретической терапии у пациентов с ХСН.

Mozzini C, et al. показали, что продолжительность госпитализации пациентов с декомпенсацией ХСН, диуретическая терапия которых проводилась под контролем УЗИ легких (выполнялось при поступлении, через 24, 48 и 72 ч после поступления, а также при выписке), была короче ($p<0,001$), по сравнению с пациентами, которым выполнялось только рентгенологическое исследование органов грудной полости [30]. Кроме этого, у пациентов, рандомизированных в группу УЗИ легких, чаще проводилась титрация

дозы диуретика. Интересно, что уменьшение количества В-линий не было связано с динамикой уровня NTproBNP, что, по мнению авторов, свидетельствует о нецелесообразности использования уровня NTproBNP для оценки степени регресса легочного застоя.

И, наконец, наиболее значимой на сегодняшний день работой, демонстрирующей перспективность использования стратегии оптимизации диуретической терапии пациентов с ХСН под контролем УЗИ легких, является рандомизированное исследование LUS-HF [31, 32]. В исследование были включены 123 пациента, поступившие в стационар с декомпенсацией ХСН. Пациенты рандомизировались в две группы — стандартной терапии и УЗИ легких (выполнялось при поступлении, а также через 2, 4, 12 и 24 нед. после выписки). Спустя 6 мес. наблюдения было установлено, что частота наступления первичной конечной точки, включившей обращение в отделение неотложной помощи, госпитализацию по поводу ухудшения ХСН, а также смерть от любой причины, в группе стандартной терапии составила 40%, а в группе УЗИ легких — 23% (ОР 0,518; 95% ДИ 0,268-0,998; $p=0,049$). При этом уровни NTproBNP на момент окончания исследования также значимо не отличались между двумя группами, тогда как средняя доза фуросемида и пройденная дистанция при тесте 6-минутной ходьбы оказывались статистически значимо больше в группе УЗИ легких. Таким образом, УЗИ легких представляет быстрый, недорогой и доступный метод улучшения качества терапии пациентов с ХСН.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что УЗИ легких — простой, легко выполнимый и диагностически точный метод объективизации застойных явлений, в том числе субклинических, у пациентов с ХСН.

Установлена прогностическая ценность метода, обозначена, а в ранних исследованиях уже продемонстрирована, перспектива его применения в оптимизации ведения пациентов с ХСН.

Обучение методике не требует больших временных затрат, в связи с чем перспективным представляется овладение ею не только врачей отделений интенсивной терапии, но и врачей-кардиологов, работающих как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

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

Литература/References

1. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-52. doi:10.1002/ehfj.483.
2. Roger VL. Heart Failure Epidemic: It's Complicated... *Circulation*. 2018;138(1):25-8. doi:10.1161/circulationaha.118.028478.
3. Fomin IV. Chronic Heart Failure in Russian Federation: what do we 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.
4. Ezekowitz JA, Hernandez AF, O'Connor CM, et al. Assessment of dyspnea in acute decompensated heart failure: Insights from ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) on the contributions of peak expiratory flow. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(16):1441-8. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.061.
5. Kupper N, Bonhof C, Westerhuis B, et al. Determinants of Dyspnea in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2016;22(3):201-9. doi:10.1016/j.cardfail.2015.09.016.
6. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for the Cardiologist. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;1692-705. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.023.
7. Packer M. Acute Heart Failure Is an Event Rather Than a Disease: Plea for a Radical Change in Thinking and in Therapeutic Drug Development. *JACC Hear Fail*. 2018;73-5. doi:10.1016/j.jchf.2017.05.008.
8. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-55. doi:10.1002/ehfj.1369.
9. Kałużna-Oleksy M, Araszkiewicz A, Migaj J et al. "From right to left": The role of right heart catheterization in the diagnosis and management of left heart diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(1):135-41. doi:10.17219/acem/61908.
10. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 19:658-66. doi:10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
11. Shochat M, Shotan A, Blondheim DS, et al. Derivation of baseline lung impedance in chronic heart failure patients: use for monitoring pulmonary congestion and predicting admissions for decompensation. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(3):341-9. doi:10.1007/s10877-014-9610-6.
12. Cardinale L, Priola AM, Moretti F, et al. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound, and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol* 2014;6:230-7. doi:10.4329/wjr.v6.i6.230.
13. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee, Investigators and Study Group. Prevalence of Negative Chest Radiography results in the Emergency Department patient with Decompensated Heart Failure. *Annals of Emergency Medicine*. 2006 Jan;47(1):13-8. doi:10.1016/j.annemergmed.2005.04.003.
14. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, et al. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med* 1982;1(1):1-7. doi:10.7863/jum.1982.1.1.
15. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact: An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1640-6. doi:10.1164/ajrccm.156.5.96-07096.
16. Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol: Two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147(6):1659-70. doi:10.1378/chest.14-1313.
17. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol*. 2004;93(10):1265-70. doi:10.1016/j.amjcard.2004.02.012.
18. Wooten WM, Shaffer LE, Hamilton LA. Bedside Ultrasound Versus Chest Radiography for Detection of Pulmonary Edema: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. 2019;38(4):967-73. doi:10.1002/jum.14781.
19. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016;23:223-42. doi:10.1111/acem.12878.
20. Martindale JL, Secko M, Kilpatrick JF, et al. Serial Sonographic Assessment of Pulmonary Edema in Patients With Hypertensive Acute Heart Failure. *J Ultrasound Med*. 2018;37(2):337-45. doi:10.1002/jum.14336.
21. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: A new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016;2097-104. doi:10.1093/eurheartj/ehw164.
22. Platz E, Merz AA, Jhund PS, et al. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1154-63. doi:10.1002/ehfj.839.
23. Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Hear Fail*. 2019;7(10):849-58. doi:10.1016/j.jchf.2019.07.008.
24. Scali MC, Zagatina A, Simova I, et al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(11):2558-66. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.007.
25. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;1191-229. doi:10.1093/ehjci/jew190.
26. Picano E, Scali MC. The lung water cascade in heart failure. *Echocardiography*. 2017;1503-7. doi:10.1111/echo.13657.
27. Picano E, Ciampi Q, Citro R, et al. Stress echo 2020: the international stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):3. doi:10.1186/s12947-016-0092-1.
28. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1172-81. doi:10.1002/ehfj.344.
29. Kobalava ZD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. *Kardiologiya*. 2019;59(8):5-14. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е., и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(8):5-14. doi:10.18087/cardio.2019.8.n534.
30. Mozzini C, Cominacini L, Casadei A, et al. Ultrasonography in Heart Failure: A Story that Matters *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(4):116-36. doi:10.1016/j.cpcardiol.2018.05.003.
31. Rivas-Lasarte M, Fernández-Martínez J, Maestro-Benedicto A, et al. Lung Ultrasound May Reduce Heart Failure Hospitalizations: Preliminary Results from the LUS-HF Trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(4):S141. doi:10.1016/j.healun.2019.01.336.
32. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail*. 2019;38:1-9. doi:10.1002/ehfj.1604.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3357

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинические и морфологические признаки аномалий митрального комплекса

Трисветова Е. Л., Юдина О. А.

Митральный клапанный комплекс является многокомпонентной структурой, анатомически и функционально скоординированной, обеспечивающей нормальную деятельность левого желудочка (ЛЖ) и в целом сердца. Врожденные нарушения строения, количества, формы компонентов митрального комплекса могут протекать малосимптомно или вызывать гемодинамические нарушения, требующие хирургического лечения. Нередко клинические признаки аномалий митрального комплекса проявляются в виде митрального стеноза, недостаточности или сочетания стеноза с недостаточностью и служат основанием для неверного диагностического заключения. Распознавание морфологических признаков аномалий при эхокардиографическом исследовании предполагает знание возможных отклонений строения структур сердца, необходимых для выбора дальнейшей тактики наблюдения и лечения. В статье приведено описание нормальной анатомии митрального клапанного комплекса и аномалий фиброзного кольца, створок, папиллярных мышц и створочных хорд митрального клапанного комплекса.

Ключевые слова: митральный клапанный комплекс, аномалии, диагностика, клинические признаки, морфологические признаки.

Отношения и деятельность: нет.

УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь.

Трисветова Е. Л.* — д.м.н., профессор 2-й кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4168-7219, Юдина О. А. — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0001-7623-0601.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
trsvet-47@mail.ru

ВПС — врожденными пороками сердца, ДУМК — двойное устье митрального клапана, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МКК — митральный клапанный комплекс, ННСТ — наследственные нарушения соединительной ткани, ПМК — пролапс митрального клапана, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 28.05.2019

Рецензия получена 05.07.2019

Принята к публикации 18.09.2019



Для цитирования: Трисветова Е. Л., Юдина О. А. Клинические и морфологические признаки аномалий митрального комплекса. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3357
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3357



Clinical and morphological features of malformations of the mitral valve complex

Trisvetova E. L., Yudina O. A.

The mitral valve complex is a multicomponent anatomically and functionally coordinated formation, ensuring the activity of the left ventricle and, in general, the heart. Congenital disorders of the structure, quantity, and form of the mitral complex components can be asymptomatic or cause hemodynamic changes that require surgery. Often, clinical signs of mitral complex abnormalities are manifested as mitral stenosis, regurgitation or its combination and contribute to misdiagnosis. To identify the morphological features of abnormalities by echocardiography, it is necessary to know the possible structure aberrations. The article describes the normal anatomy of the mitral valve complex and abnormalities of the fibrous ring, valve leaflets, papillary muscles and chordae tendineae.

Key words: mitral valve complex, abnormalities, diagnosis, clinical features, morphological features.

Relationships and Activities: not.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus.

Trisvetova E. L. ORCID: 0000-0003-4168-7219, Yudina O. A. ORCID: 0000-0001-7623-0601.

Received: 28.05.2019 **Revision Received:** 05.07.2019 **Accepted:** 18.09.2019

For citation: Trisvetova E. L., Yudina O. A. Clinical and morphological features of malformations of the mitral valve complex. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3357
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3357

Результаты многочисленных клинических, хирургических и анатомических исследований, выполненные к настоящему времени, обосновали новое представление о митральном клапане (МК) как о сложном клапанном комплексе. Понятие “митрального клапанного комплекса” (МКК) включает элементы, анатомически и функционально скоординированные, взаимосвязанные, обеспечивающие нормаль-

ную деятельность левого желудочка (ЛЖ). МКК препятствует обратному потоку крови в левое предсердие (ЛП) во время систолы желудочков. Изменения структуры одного из элементов митрального клапанного комплекса влечет нарушения функции клапана с формированием стеноза отверстия или недостаточности клапана с широким диапазоном проявлений — от гемодинамически незначимых до серьезных, при

которых предпочтительной является хирургическая коррекция.

Врожденные структурные нарушения МК представляют собой аномалии, возникшие в период эмбриогенеза, встречающиеся изолированно, в сочетании или в комбинации с врожденными пороками сердца (ВПС), обуславливающими гемодинамические расстройства в разные периоды жизни человека. ВПС и другие структурные нарушения митрального клапанного комплекса — это аномалии его клапанного аппарата и магистральных сосудов, возникшие на 2-8-й нед. внутриутробного развития в результате нарушения процессов эмбриогенеза [1, 2].

По мнению исследователей, результаты которых основывались на данных прижизненного или посмертного изучения разных контингентов людей, распространенность аномалий МКК вариативна [2, 3]. Наиболее многочисленное исследование включало результаты эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) за 7,5 лет 13400 детей, где выявлено в 0,5% случаев аномалии МК в виде врожденного митрального стеноза с двумя папиллярными мышцами ЛЖ, “парашютообразного” МК с одной папиллярной мышцей, изолированной щелью в створке МК и двойного устья митрального клапана (ДУМК) [2]. Данные исследования, полученные при ЭхоКГ сопоставлялись с результатами катетеризации сердца, оперативного лечения и аутопсии.

Другие исследователи, рассматривая распространенность нарушений внутрисердечной гемодинамики (митральная недостаточность, стеноз), обусловленных аномалиями МК, указывали на недооценку результатов эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования и частоту 1%. Результаты ЭхоКГ-исследования детей с аускультативными феноменами (изменение тонов, систолический или диастолический шум) и предполагаемыми ревматическими пороками сердца свидетельствовали о врожденных аномалиях и гипердиагностике пороков сердца [4].

Известно, что аномалии могут проявляться клиническими признаками подобными порокам сердца или протекать латентно [5]. Распознавание при выполнении ЭхоКГ предполагает знание возможных вариантов анатомических структурных нарушений.



Рис. 1. Анатомические структуры МК.

Сложно описать весь спектр аномалий МКК, вместе с тем многие врожденные отклонения развития МК, в том числе рассматриваемые как пороки развития, представлены в настоящем обзоре.

Нормальная анатомия МК

Левый двусторчатый атриовентрикулярный МК расположен между ЛП и ЛЖ. Название “митральный” предложил бельгийский врач и анатом Andreas Vesalius (1514-1564гг), поскольку клапан напоминал митру (головной убор) священнослужителя. МК рассматривают в составе клапанного комплекса, состоящего из следующих компонентов: фиброзное кольцо, передняя и задняя створки, створочные хорды, папиллярные мышцы, стенка ЛЖ (рис. 1) [6].

В дальнейшем расширили представление о МКК, включив в перечень компонентов миокард ЛП и ЛЖ, эндокард ЛП и ЛЖ, и аортально-митральный “занавес” (табл. 1) [7].

Изменения в структуре и функции одного из компонентов МКК приводят к некомпетентности всего комплекса.

Створки МК. Створки МК представляют собой трехслойные тонкие (толщина ≈ 1 мм) структуры,

Таблица 1

Компоненты МКК

Створки клапана с комиссурами	Митральный клапан	Митральный клапанный комплекс
Кольцо		
Створочные хорды		
Папиллярные мышцы		
Подкапанные структуры	Митральный клапанный комплекс	
Миокард левого предсердия		
Миокард левого желудочка		
Эндокард левого предсердия и левого желудочка		
Аортально-митральный занавес		

покрытые эндокардом, в составе которого различают эндотелий, субэндотелиальный слой — соединительнотканый, мышечно-эластический и наружный — соединительнотканый. На створках от основания до свободного края различают две зоны — предсердная гладкая и зона коаптации (англ. — coaptation) шероховатая более толстая из-за слияния многочисленных сухожильных хорд. В нормально сформированном МК насчитывают две створки, представляющие собой непрерывные структуры, различающиеся по форме, длине и прикреплению к фиброзному кольцу [1, 6].

Передняя створка, аортальная, является продолжением стенки восходящей аорты, аортального клапана и мембранозной части межжелудочковой перегородки, она длиннее задней створки, однако на окружности фиброзного кольца занимает меньше места [6].

Задняя створка, муральная, короче, однако прикрепляется к фиброзному кольцу по дуге в два раза превышающей длину дуги передней створки. Площадь поверхности обеих створок одинаковая и превосходит более чем в 2 раза площадь левого атриовентрикулярного отверстия [1, 3]. Во время систолы передняя и задняя створки соприкасаются в области шероховатой зоны, образуя дугообразную линию коаптации.

Каждая из створок состоит из трех гребешков (для передней створки — А1-3, для задней Р1-3), к свободному краю которых прикрепляются створочные сухожильные хорды (первичные). Створки соединены друг с другом комиссурами — заднелатеральной и переднемедиальной, расположенными по большому диаметру фиброзного кольца (рис. 1) [7]. Благодаря тому, что комиссуры являются более тонкими областями, повышается податливость заднего сегмента МК, позволяющая расширить или уменьшить окружность клапана.

Сухожильные хорды. Сухожильные хорды связывают створки клапана с папиллярными мышцами и тянутся от передней или задней папиллярной мышцы в количестве 12-24, разветвляясь в пути 3-4 раза на хорды 1-го, 2-го и 3-го порядка. Таким образом, к створкам атриовентрикулярного клапана прикрепляется 70-120 створочных хорд. Сухожильные хорды, прикрепляющиеся к свободному краю створок, называют первичными (маргинальными); хорды, прикрепляющиеся к шероховатой зоне края передней и задней створки, называют вторичными (базальными); хорды, прикрепляющиеся к основанию задней створки рядом с фиброзным кольцом или комиссурами, называют третичными [6].

Сухожильные хорды представляют собой сложные структуры. Их внутренний слой состоит из плотно связанных волокон коллагена; наружный слой состоит из рыхлых коллагеновых и эластических

волокон и, по мнению некоторых исследователей, содержит кровеносные сосуды [3, 5]. Хорды покрыты слоем эндотелиальных клеток. Фибробласты равномерно распределяются во внутреннем и внешнем слое хорды. Сложное трехмерное расположение коллагеновых волокон обеспечивает эластичность хорд, смягчая пиковое напряжение, возникающее при сокращении стенок желудочков и папиллярных мышц. Растяжимость хорды увеличивается с возрастанием ее длины, снижается с возрастом человека [7, 8]. Взаимодействие и непрерывность связи папиллярная мышца-хорда-фиброзное кольцо клапана имеет большое значение для поддержания формы ЛЖ при сокращении и расслаблении.

Папиллярные мышцы. Количество папиллярных мышц ЛЖ вариативно, их топография, размеры и длина прикрепляющихся сухожильных хорд оказывают определяющее влияние на геометрию ЛЖ в здоровом сердце и при патологии. Положение папиллярных мышц, длина, толщина и растяжимость сухожильных хорд, зоны их прикрепления и взаимодействие со створками клапана играют важную роль в распределении силы для правильного функционирования МК [1]. Часто выявляют две папиллярные мышцы — переднелатеральную и заднемедиальную [2]. Переднелатеральная и заднемедиальная папиллярная мышца являются непосредственным продолжением миокарда. Длина переднелатеральной папиллярной мышцы достигает 3,5 см, заднемедиальная папиллярная мышца немного короче.

Фиброзное кольцо. Кольцо МК, к которому прикрепляются створки, представляет фиброзномышечное эллипсовидное образование в форме седла, площадью 5-11 см² [7, 9]. Переднемедиальная часть митрального кольца, более жесткая, является продолжением кольца аорты, задняя часть кольца более податлива [9]. Конфигурация митрального кольца улучшает коаптацию створок и снижает их напряжение. Площадь кольца увеличивается в конце систолы, достигая максимального размера в конце диастолы. Передняя часть фиброзного кольца остается практически неподвижной, в то время как изменение размера атриовентрикулярного отверстия происходит за счет подвижности задней части. Митральное кольцо участвует в сокращении сердца, смещаясь вертикально к предсердию и уменьшаясь в размере во время систолы, к верхушке желудочка — во время диастолы [10, 11].

Аномалии створок

Гипоплазия створок. Атрезия двустворчатого клапана с гипоплазией ЛЖ относится к критическим порокам сердца у детей и нередко рассматривается в составе синдрома гипоплазии левых отделов сердца, встречающегося в 2-4% случаев всех ВПС, являющегося одной из самых частых причин смерти младенцев [12].

В случаях гипоплазии одной из створок МК ее выявляют в более позднем возрасте. Случай тяжелой гипоплазии задней створки МК описан у 14-летнего ребенка [13]. Учитывая прогрессирующую митральную и сердечную недостаточность (СН), пациенту выполнили комплексное исследование, при котором выявили практически полное отсутствие задней створки МК без других пороков сердца. При ультразвуковом исследовании сердца отметили увеличение длины и подвижности передней створки МК, что компенсировало частично отсутствие задней створки. Во время оперативного лечения ребенка оказалось, что створочные хорды, направляющиеся к отсутствующей задней створке, крепились непосредственно к эндокарду задней части фиброзного кольца [9].

Гипоплазия задней створки МК, выявленная в более позднем возрасте, описана у 45-летнего мужчины и 69-летней женщины с недавно возникшей одышкой и тяжелой митральной регургитацией. Результаты двух- и трехмерной чреспищеводной ЭхоКГ показали у одного и второго пациента выраженную гипоплазию задней створки МК, подтвержденную у обоих пациентов при оперативном лечении [14].

Уникальным случаем является впервые выявленная гипоплазия задней створки МК у 72-летнего мужчины с СН, фибрилляцией предсердий и митральной регургитацией [15]. При трансторакальном ультразвуковом исследовании диагностировали эксцентричную задне-направленную струю при митральной регургитации. При чреспищеводной ЭхоКГ выявили большую переднюю створку МК с пролабированием А 2,3 и уплотнением краевого сегмента, отсутствие задней створки и гипоплазированную задне-медиальную папиллярную мышцу. В представленном случае большая передняя створка МК с хорошей коаптацией с задним краем фиброзного кольца привела к митральной регургитации в поздние сроки — на восьмом десятке лет жизни. Дегенеративные изменения передней створки в виде уплотнения и снижения эластичности способствовали появлению признаков митральной и СН.

Описанные случаи свидетельствуют о том, что гипоплазия задней створки МК протекает иногда малосимптомно. Вместе с тем, возникают трудности при ультразвуковой диагностике аномалии и ее не диагностируют, несмотря на прогрессирующую митральную недостаточность и симптомы хронической СН. Методом выбора в диагностике аномалии является чреспищеводная ЭхоКГ [16].

Двойное устье МК. ДУМК описано впервые Greenfield WS в 1876г [17]. Аномалия формируется в результате появления дополнительного отверстия в передней створке МК или в случае образования широкой перемычки между передней и задней створкой с двумя отверстиями в каждой створке (рис. 2).



Рис. 2. ДУМК полного мостового типа: передняя и задняя створки разделены фиброзной перегородкой (дополнительная створка со створочными хордами), атриовентрикулярное отверстие разделено на неравные части с двумя отверстиями (собственное наблюдение).

ДУМК встречается редко, в мире описано всего 200 случаев [17]. Вместе с тем, по мнению других исследователей, ДУМК встречается чаще — в 1% случаев вскрытий при ВПС [18]. ДУМК в половине случаев диагностируют как изолированную аномалию, в других случаях выявляют при обструктивных пороках левого сердца, дефекте межпредсердной перегородки, при некомпактном миокарде или аномалиях створок (расщепленная створка МК) [18]. В отличие от двойного митрального клапана ДУМК определяется как единственный клапан — атриовентрикулярная перегородка, с двумя отверстиями, на одном фиброзном кольце. При двойном МК диагностируют два фиброзных кольца со своими клапанами, комиссурами, створочными хордами и папиллярными мышцами.

ДУМК рассматривают по морфологическим признакам в виде следующих типов: полный мостовой — фиброзная ткань полностью разделяет атриовентрикулярное отверстие на равные или неравные части с двумя отверстиями, неполный мостовой тип — волокна отходящие от свободного края створок соединяют обе створки и дырочный (эксцентричный) тип — дополнительное отверстие находится в области одной из комиссур [19].

Наиболее распространенным типом (85% случаев) является эксцентричный или тип с отверстием (“дырочный”), к менее распространенному (15% случаев) относится центральный (мостовой полный или неполный) тип. Два отверстия одинакового размера встречаются в 15% случаев, в остальных случаях — отверстия неравного размера. Створочные сухожильные хорды прикрепляются к краям дополнительного отверстия и свободному краю створки и протягиваются к папиллярным мышцам, часто многочисленным [20].

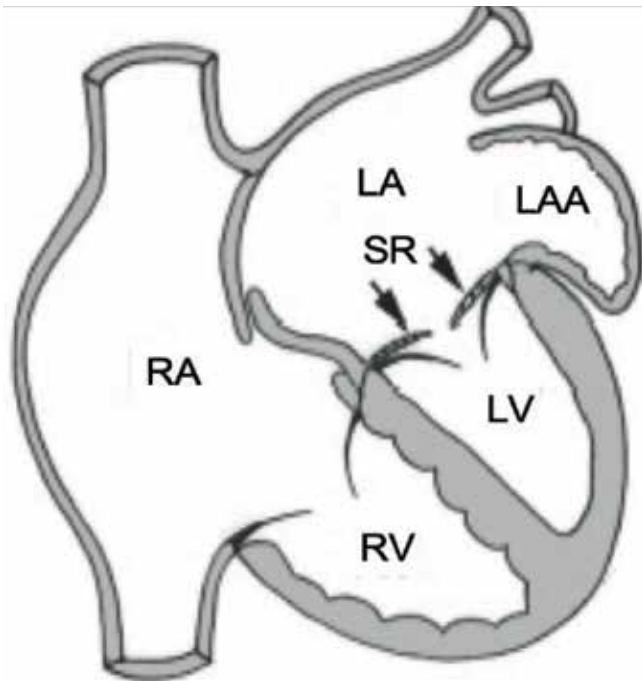


Рис. 3. Супрамитральное кольцо (SR), располагающееся над кольцом МК и создающее препятствие кровотоку.

Гемодинамические нарушения встречаются часто в виде митральной регургитации, появляющейся при больших размерах дополнительного отверстия, реже наблюдают митральный стеноз, изредка — стеноз и недостаточность [20].

При ЭхоКГ визуализируют два антеградных потока через МК.

Супрамитральное кольцо. В зависимости от связи с митральным кольцом описано два типа супрамитральных (надклапанных) колец [21]. Первый тип в виде фиброзной мембраны, располагающейся с предсердной стороны выше митрального кольца, или прилежащей к нему, не связанной со створками МК, с единственным отверстием в центре или эксцентрично, и связанной с нормальным подклапанным аппаратом (рис. 3).

Второй тип — интрамитральное кольцо в виде тонкой мембраны располагается внутри воронки из створок МК и тесно прилегает к ним, часто сочетается с аномальным подклапанным аппаратом [2, 3]. Дополнительное образование фиброзного кольца встречается в виде полного или частичного супрамитрального кольца, в любом случае, создающего препятствие для потока крови. В результате появляется клиника митрального стеноза с обструкцией на уровне клапанного кольца или подклапанного комплекса, и прогрессирующей застойной СН в раннем детском возрасте (продолжительность жизни пациента без оперативного лечения в среднем 36 мес.). Супрамитральное кольцо редко (в 10% случаев) встречается как изолированная аномалия, как пра-

вило, является одним из компонентов синдрома Shone JD, et al. (“парашютообразный” МК, стеноз аорты, коарктация аорты) [22, 23]. Оперативное лечение аномалии эффективнее при супрамитральном положении кольца, в то время как при интрамитральной позиции часто возникают рецидивы [24, 25].

Двойной МК. ЛЖ с двойным МК встречается редко, сопровождается транспозицией магистральных сосудов, отходящих от уменьшенного в размере правого желудочка. Как правило, двойному МК сопутствует дефект межжелудочковой перегородки, а сами желудочки располагаются один позади другого. Каждому из двух МК соответствует фиброзное кольцо и хордально-папиллярная система, образующая “парашютообразный” МК [3]. При физикальном исследовании сердца определяют признаки митральной недостаточности или стеноза.

Изолированная расщелина створки. Изолированная расщелина передней створки МК относится к редким аномалиям, сопровождающимся симптомами митральной недостаточности. Расщелина на передней створке встречается от нескольких мм до значительной длины — простирается на всю глубину створки до митрального кольца, направлена к корню аорты и при трансторакальной ЭхоКГ выглядит как щелевидное отверстие в передней части митральной створки [26]. Сухожильные хорды прикрепляются по краю створки и расщепления, соединяя клапан с межжелудочковой перегородкой. В случае небольшой длины сухожильных хорд, прикрепляющихся к межжелудочковой перегородке, они удерживают створку близко к межжелудочковой перегородке, тем самым создавая субаортальную обструкцию. Выделено две группы аномалий с расщелиной передней митральной створки: одна группа — изолированная аномалия с нормально развитыми крупными сосудами сердца; другая — расщелина створки сопровождается аномальным конусом с транспозицией магистральных артерий или двойным устьем правого желудочка [27].

Расщелина задней створки встречается значительно реже по сравнению с аномалией передней створки. Исследователи отмечают локализацию расщелины — Р 2 задней створки и, как правило, при этом наблюдают транслокацию (поворот) папиллярных мышц против часовой стрелки [28, 29]. В 50% случаев у пациентов с расщелиной задней створки наблюдают гемодинамически значимую митральную недостаточность [29].

При исследовании пациентов с выраженной митральной недостаточностью в 3D ЭхоКГ распространенность расщелины створки МК оказалась выше — ее диагностировали в 3,3% случаев [30]. Большинство расщелин передней створки выявляли между А1 и А2, расщелины задней створки находились в области естественного деления на гребешки.

Трехстворчатый МК. К редким аномалиям МК относится трехстворчатый клапан в виде трилистника, со створками одинакового размера, разделенными тремя комиссурами, тремя папиллярными мышцами и центральной коаптацией. Гемодинамические нарушения — митральная недостаточность, возникают, вследствие неполной коаптации створок. Описаны случаи трехстворчатого МК у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, подклапанным стенозом и двустворчатым аортальным клапаном. Прижизненная диагностика проводится с использованием чреспищеводной ЭхоКГ [31, 32]. В случае тяжелой митральной недостаточности показано хирургическое лечение [33].

Четырехстворчатый МК. Аномалия встречается редко, единичные описания четырехстворчатого МК касаются пациента 63 лет с гипертрофической кардиомиопатией, направленного на оперативное лечение с тяжелой митральной недостаточностью и СН [34]. При ЭхоКГ, помимо признаков гипертрофической кардиомиопатии, выявлены четыре створки МК, образующие квадратное отверстие в диастолу, к которым тянулись сухожильные хорды от четырех папиллярных мышц. При чреспищеводной ЭхоКГ определялись одинакового размера подвижные створки.

Пролапс МК. Пролапс митрального клапана (ПМК) является самой распространенной наследственной вальвулопатией в мире [35], его диагностируют при моногенных синдромах наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) — синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и т.п., и как самостоятельный первичный синдром и при многофакторных нарушениях соединительной ткани [36]. ПМК диагностируют при ЭхоКГ в случае смещения створок не менее, чем на 2 мм выше плоскости МК во время систолы, при визуализации по длинной оси сердца [35, 37].

ПМК не встречается у новорожденных и редко встречается у детей [38]. Распространенность не синдромного ПМК увеличивается с возрастом пациентов: при исследовании >2 тыс. подростков и юношей 13-19 лет составила 0,7%, у людей в возрасте 50-60 лет — 2,4% [37, 39]. К клиническим проявлениям ПМК относят аускультативные признаки (систолический клик и шум митральной регургитации), вместе с тем и эти признаки могут отсутствовать.

Анатомические изменения при ПМК включают избыточность одной или обеих створок, неравномерное увеличение их толщины и выпячивание (парашютообразность), увеличение диаметра левого атриовентрикулярного кольца, удлинение, неравномерное утолщение или истончение, и избыточность створочных хорд [40].

Характерными морфологическими признаками ПМК считают фиброзные (фиброэластический дефицит) и миксоматозные (болезнь Барлоу) изменения,

развивающиеся в результате расширения среднего спонгиозного слоя створки (вследствие накопления протеогликанов), структурные изменения коллагена и створочных хорд [35]. Основную роль в механизмах развития синдромного и несиндромного ПМК отводят нарушениям регуляции TGF- β [41], оказывающего разнонаправленное влияние на структуру внеклеточного матрикса (профибротическое, повышающее протеолиз и активность металлопротеиназ).

Результаты недавних генетических исследований редкой X-связанной формы наследования ПМК (миксоматозная клапанная дистрофия) свидетельствуют о мутациях в гене филамина-A [42, 43], нарушающих организацию клеточной актиновой сети, способность клеток к распространению и миграции, ухудшающие реакцию на механический стресс и вызывающие ПМК. Эта форма встречается у мужчин, характеризуется множественным миксоматозным поражением клапанов и подклапанных структур, помимо систолического провисания, отмечают особенности движения створок МК — ограничение, в диастолу [44].

Благодаря возможностям ультразвукового исследования сердца выявлены продромальные признаки ПМК в виде аномальной передней коаптации створки [44]. У пациентов с минимальным систолическим смещением створки предполагают более поздний (пятое-шестое десятилетие жизни) риск развития несиндромного ПМК с серьезными осложнениями (аритмии, митральная регургитация, застойная СН) [45, 46].

Ультразвуковое исследование сердца в апикальной позиции в двухмерном изображении нередко не позволяет учитывать седловидную форму митрального кольца и результаты ошибочно оценивают как признаки ПМК.

Классический ПМК диагностируют при толщине створки >5 мм, неклассический — при меньшей толщине митральной створки [37]. Миксоматоз часто выявляют при пролабировании задней створки.

Основным осложнением ПМК является митральная регургитация, степень которой вариативна. Осложнением первичного ПМК является фиброз створок МК, удлинение и уменьшение толщины створочных хорд с разрывом, изменения стенки желудочка из-за трения створкой. Прогрессирование митральной регургитации связывают с увеличением диаметра митрального кольца, надрывом или разрывом миксоматозно измененных сухожильных хорд и появлением “молотящей” створки. При тяжелой митральной регургитации отмечают морфологические и функциональные нарушения ЛЖ и предсердия, обуславливающие развитие СН. Хирургическую коррекцию ПМК и митральной регургитации проводят при выраженных гемодинамических нарушениях [40, 46].



Рис. 4 (А, Б). А) Тюльпановидное сращение головок папиллярных мышц со смещением одной из головок в зону фиброзного кольца; удлинение, частичное отсутствие деления на ряды створочных хорд. Б) Расщепление и фиксация основания, сращение и гипоплазия головок задней группы папиллярных мышц; удлинение, частичное отсутствие деления на ряды створочных хорд (собственное наблюдение).



Рис. 5. Частичное расщепление головок задней группы папиллярных мышц, дислокация части головок в зону фиброзного кольца, укорочение и частичное отсутствие деления на ряды створочных хорд (собственное наблюдение).

Аномалии папиллярных мышц

Клинические проявления аномалий папиллярных мышц зависят от анатомического и топографического характера нарушений и механического влияния на функцию МК.

При ЭхоКГ исследовании, оперативном лечении или аутопсии отмечают различную форму, количество папиллярных мышц и их головок [1, 5].

Одиночная папиллярная мышца. Прикрепление створочных хорд к одной крупной или нескольким небольшим папиллярным мышцам изменяет натяжение хорд и створок во время сердечного цикла. Нормальные створки МК и комиссуры из-за коротких по длине створочных хорд, прикрепляющихся к одной единственной папиллярной мышце, сближаются, уменьшая атриовентрикулярное отверстие [2, 47].

В этом случае определяют аускультативные признаки митрального стеноза.

Иногда две папиллярные мышцы располагаются близко друг к другу, составляя как бы единую папиллярную мышцу, обычно располагающуюся в центре и получающую хорды от обеих створок МК (рис. 4).

Основная (доминирующая) папиллярная мышца, часто заднемедиальная, нормального размера, в то время как вторая мышца вытянута и смещена выше в желудочке с кончиком, достигающим фиброзного кольца [39]. Исходящие из папиллярной мышцы створочные хорды, короткие и утолщенные, ограничивают движение створок и создают обструкцию атриовентрикулярного отверстия с клинической картиной митрального стеноза (рис. 5).

При подобной аномалии атриовентрикулярное отверстие уменьшается в размере, подвижность створок ограничивается и клапан приобретает форму “парашюта” [47]. Ограничение подвижности створок и препятствия потоку крови в ЛЖ во время диастолы обуславливают появление признаков митрального стеноза, в редких случаях появляется митральная регургитация.

“Парашютообразный” МК в 95% случаев, по мнению Tandon R, встречается в комплексе с другими аномалиями митрального комплекса (двойной МК, полная транспозиция сосудов, единственный желудочек, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, право- или левосторонние обструктивные аномалии) [48]. Парашютообразная форма МК формируется в случаях отхождения створочных хорд от одной папиллярной мышцы, при неполном разделении передней и задней папиллярной мышцы, от которой отходят короткие створочные хорды с облитерацией межхордальных пространств и при

удлинении одной папиллярной мышцы, головка которой достигает створки МК (асимметричный “парашютообразный” МК). “Парашютообразный” МК встречается часто в сочетании с супрамитральным кольцом [39, 48].

Oosthoek PW, et al., 1997г описал неполную форму “парашютообразного” МК с двумя папиллярными мышцами, одна из которых гипоплазированная, другая — доминантная, вытянутая с большим количеством сухожильных хорд. Гипоплазированная папиллярная мышца верхушкой может прикрепляться непосредственно к створке МК, за счет чего формируется асимметричная форма “парашютообразного” МК. Длительное время аномалия протекает малосимптомно, поскольку митральный стеноз в этом случае не формируется [49].

Диагностируют аномалию в детском возрасте, тогда же корректируют выявленные пороки оперативными методами. Изолированная аномалия встречается редко, бессимптомное течение нехарактерно [39].

До 2010г зарегистрировали 9 случаев “парашютообразного” МК у взрослых [50]. Частота развития аномалии составляла при аутопсии 0,6% при ВПС при клиническом исследовании — 0,21-0,42% случаев. Оперативное лечение аномалии часто сопровождается неблагоприятным прогнозом. Восемнадцатилетняя выживаемость пациентов после хирургического лечения составляет 18% [51].

Удлиненные папиллярные мышцы. В 1967г Layman NE, et al. описал редкую аномалию МК с увеличенными и удлинненными, изредка соединенными между собой, папиллярными мышцами, с короткими фиброзными тяжами, прикрепляющимися к свободному краю передней створки МК [52].

Вследствие отсутствия створочных хорд ограничивается движение створки, препятствующее смыканию передней и задней створок. При исследовании пациентов с удлинненными папиллярными мышцами и короткими створочными хордами отмечают признаки митральной недостаточности и/или стеноза. Задняя створка часто не изменена и соединяется с папиллярными мышцами обычными по длине сухожильными хордами. В редких случаях хорды, тянущиеся к задней створке, также замещены коротким фиброзным тяжом (рис. 6).

МК в этом случае приобретает форму “аркады” (или “гамак” Carpentier A, et al., 1976г). Створки клапана нормальной или увеличенной толщины, вследствие чего возникают неправильные предположения о ревматической природе изменений структуры створок [52].

Аномалия является редкой, диагностируют преимущественно у детей в возрасте до 3 лет. К 2010г опубликовано описание 15 случаев у взрослых старше 18 лет, наибольший возраст выжившего пациента — 65

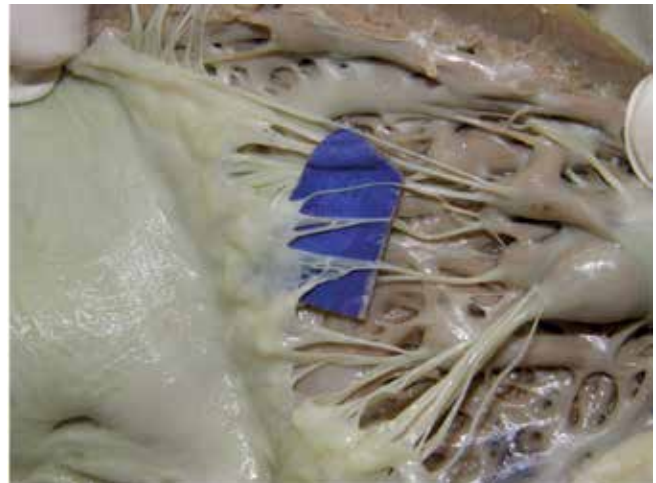


Рис. 6. Аномалии задней группы папиллярных мышц и створочных хорд МК: расщепление, гипоплазия и удлинение головок папиллярных мышц, частичное отсутствие деления на ряды и незавершенное разделение маргинальных створочных хорд (собственное наблюдение).

лет. Из всех зарегистрированных случаев при ЭхоКГ-исследовании диагностировано 2 случая аномалии, остальные выявлены во время оперативного лечения. Клиническая картина аномалии зависит от тяжести митрального стеноза и/или недостаточности. При выраженных нарушениях детей с аномалией оперируют в раннем возрасте, у взрослых пациентов поздняя диагностика объяснялась менее тяжелой степенью стеноза. Во взрослом возрасте, поскольку встречаемость невысокая, аномалия не всегда правильно оценивается [53, 54].

Начиная с 1977г исследователи предложили несколько классификаций врожденных аномалий МК, однако ни одна из них не отражала то множество комбинаций поражения компонентов МК, которое выявляют прижизненно и при посмертном исследовании. Наиболее практичной является описательная систематизация аномалий, предложенная Mitruka SN, et al., 2000г [55]. Авторы представили нарушения гемодинамики и посегментную локализацию аномалий (табл. 2).

Аномалии МК комплекса представлены широким спектром изменений, нередко связанных с другими структурными врожденными поражениями сердца, в связи с чем необходимо тщательное посегментное исследование визуализирующими методами диагностики [56]. В ретроспективном эхокардиографическом исследовании пациентов с двустворчатым аортальным клапаном в 5,8% случаев (чаще, чем у людей без порока сердца) van Rensburg A, et al. [57] выявили аномалии МК, вызывающие гемодинамические расстройства — митральную недостаточность (“парашютообразный” МК, дополнительная створка МК, ПМК, расщелина створки) и изменения, не вызывающие нарушений внутрисердечной гемодинамики (удлиненная перед-

Таблица 2

Классификация врожденных аномалий МКК сердца [из 47 с изменениями]

Локализация аномальных структур, тип нарушений				Нарушения гемодинамики	
Надклапанная	Супрамитральное кольцо	Надклапанное		Митральный стеноз	
		Интрамитральное		Митральная	
Клапанная	Фиброзное кольцо	Двойной митральный клапан		недостаточность	
	Створки	Двойное устье клапана	Тип	Сочетание стеноза и недостаточности	
			полный мостовой		
			неполный мостовой		
			дырочный		
		Изолированная расщелина створки	Передней створки		
			Задней створки		
		Трехстворчатый клапан			
		Четырехстворчатый клапан			
		Гипоплазия (атрезия) створки	Передней створки		
			Задней створки		
		Пролабирование створки	Передней створки		
			Задней створки		
			Передней и задней створки		
		“Парашютообразный” клапан	Симметричный		
			Асимметричный		
		Клапан в виде “аркады” или “гамака”			
		Подклапанная	Папиллярные мышцы	Одиночная папиллярная мышца	
Удлиненная папиллярная мышца					
Избыточное количество папиллярных мышц					
Сухожильные хорды	Короткие или длинные				
	Множественное или единичное разветвление				
Сочетание аномалий					

няя створка, аномалии количества и формы папиллярных мышц, аномально расположенные хорды ЛЖ). Исследователи подтвердили нередкое сочетание аномалий различных структур сердца.

Наиболее доступное исследование — ЭхоКГ, которая выполняется согласно рекомендациям, с осмотром, морфометрической оценкой структур сердца и гемодинамики. Аномалии могут оказывать значительное влияние на функцию клапана с детского возраста или протекать малосимптомно, вызывая гемодинамические нарушения в более поздние сроки у взрослых. Клинические симптомы часто указывают на митральную недостаточность и/или реже на митральный стеноз и их сочетание.

Многие аномалии при своевременной диагностике успешно корригируют хирургическими мето-

дами лечения, зависящими от правильной предоперационной оценки внутреннего строения сердца. Точное описание аномалий осуществляют с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, дополняя сведения о нарушениях структуры и функции сердца другими методами визуализации (магнитно-резонансная томография). С целью выявления аномалий необходимо представлять и знать возможные нарушения развития МКК и методы их оценки. Своевременная диагностика аномалий МКК имеет большое значение для выбора хирургического метода лечения и прогноза пациента.

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

Литература/References

- Muresian H. The clinical anatomy of the mitral valve. *Clin Anat*. 2009;22:85-98. doi:10.1002/ca.20692.
- Banerjee A, Kohl T, Silverman NH. Echocardiographic evaluation of congenital mitral valve anomalies in children. *Am J Cardiol*. 1995;76:1284-91.
- Remenyi B, Gentles TL. Congenital mitral valve lesions: Correlation between morphology and imaging. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(1):3-12. doi:10.4103/0974-2069.93703.
- Webb RH, Wilson NJ, Lennon DR, et al. Optimising echocardiographic screening for rheumatic heart disease in New Zealand: not all valve disease is rheumatic. *Cardiol Young*. 2011;21:436-43. doi:10.1017/S1047951111000266.
- Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-900.
- Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart*. 2002;88(Suppl IV):iv5-iv10. doi:10.1136/heart.88.suppl_4.iv5.
- Muresian H, Diena M, Cerin G, et al. Mitral valve: New insights into the clinical anatomy. *J Clin Med*. 2006;1(4):80-7.
- Liao J, Vesely I. A structural basis for the size-related mechanical properties of mitral valve chordae tendineae. *J Biomech*. 2003;36(8):1125-33.
- Castillo JG, Solis J, Gonzalez-Pinto A, et al. Surgical Echocardiography of the Mitral Valve. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1169-81. doi:10.1016/j.rec.2011.06.023.
- Eriksson MJ, Bitkover CY, Omran AS, et al. Mitral annular disjunction in advanced myxomatous mitral valve disease: echocardiographic detection and surgical correction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1014-22. doi:10.1016/j.echo.2005.06.013.
- Konda T, Tani T, Suganuma N, et al. The analysis of mitral annular disjunction detected by echocardiography and comparison with previously reported pathological data. *J Echocardiogr*. 2017;15(4):176-85. doi:10.1007/s12574-017-0349-1.
- Gilles JM, Burkett G, Patel D. Obstetric management in 219 cases of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):226.
- Cacioli S, Gelsomino S, Fradella G, et al. Severe hypoplasia of the posterior mitral leaflet. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):1978-79. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.05.055.
- Pourafkari L, Baghbani-Oskouei A, Toufan M, et al. Hypoplastic posterior mitral valve leaflet: A case report and review of the literature. *Echocardiogr*. 2018;35(7):1052-55. doi:10.1111/echo.13898.
- Tandon T, Patel A, Murray J, et al. Posterior mitral valve leaflet hypoplasia: an unusual presentation of mitral regurgitation. *JACC*. 2019;73(9):Suppl1:2359. doi:10.1016/S0735-1097(19)32965-1.
- Bhatia M, Kumar P, Martinelli SM. Surgical Echocardiography of the MV: Focus on 3D. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Mar;23(1):26-36. doi:10.1177/1089253218789409.
- Purnode P, Rombaut E, Gerard M, et al. Double orifice mitral valve with flail leaflet: A transoesophageal echocardiographic examination. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1:144-6. doi:10.1053/euje.2000.0015.
- Bano-Rodrigo A, Van Praagh S, Trowitzsch E, et al. Double- orifice mitral valve: a study of 27 postmortem cases with Congenital malformations of the mitral valve developmental, diagnostic and surgical considerations. *Am J Cardiol*. 1988;61:152-60.
- Trowitzsch E, Bano-Rodrigo A, Burger BM, et al. Two-dimensional echocardiographic findings in double orifice mitral valve. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(2):383-7.
- Liu S, Ren W, Ma C, et al. Congenital Double-Orifice Mitral Valve in Asymptomatic Patients. *Int Heart J*. 2018;59(1):213-5. doi:10.1536/ihj.17-033.
- Mychaskiw G, Sachdev V, Braden DA, et al. Supramitral ring: an unusual cause of congenital mitral stenosis. Case series and review. *J Cardiovasc Surg*. 2002;43(2):199-202.
- Shone JD, Sellers RD, Anderson RC, et al. The developmental complex of "parachute mitral valve" supravulvar ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. *Am J Cardiol*. 1963;11:714-25.
- Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, et al. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1177-85.
- Toscano A, Pasquini L, Iacobelli R, et al. Congenital supravulvar mitral ring: an underestimated anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(3):538-42. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.023.
- Collison SP, Kaushal SK, Dagar KS, et al. Supramitral ring: good prognosis in a subset of patients with congenital mitral stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:997-1001.
- Abadir S, Fouilloux V, Metras D, et al. Isolated cleft of the mitral valve: distinctive features and surgical management. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:839-43. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.06.004.
- Van Praagh S, Porras D, Oppido G, et al. Cleft mitral valve without ostium primum defect: anatomic data and surgical considerations based on 41 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1752-62.
- Hammiri AE, Drighil A, Benhaourech S. Spectrum of cardiac lesions associated with Isolated Cleft Mitral Valve and their impact on therapeutic choices. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):367-72. doi:10.5935/abc.20160053.
- Kent SM, Markwood TT, Vernalis MN, et al. Cleft posterior mitral valve leaflet associated with counterclockwise papillary muscle malrotation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:303-4. doi:10.1067/mje.2001.110140.
- Narang A, Addetia K, Weinert L, et al. Diagnosis of Isolated Cleft Mitral Valve Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(11):1161-67. doi:10.1016/j.echo.2018.06.008.
- Chachoua A, Abboub B, Chemti S, et al. Trileaflet mitral valve associated with a bicuspid aortic valve. *J Card Cases*. 2016;13:37-9. doi:10.1016/j.jccase.
- Irwin RB, Macnab A, Schmitt M. Tri-leaflet mitral valve in combination with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2011;32:534. doi:10.1093/eurheartj/ehq380.
- D'Ancona G, Neuhausen-Abramkina A, Atmowihardjo I, et al. Tri-leaflet mitral valve anatomy: a rare occurrence leading to severe mitral valve regurgitation. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1697. doi:10.1093/eurheartj/ehv124.
- Kauss ML, Miranda W, Sinak LJ, et al. Quadricuspid mitral valve: a rare phenotype associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2018;39(15):1280. doi:10.1093/eurheartj/ehx690.
- Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 2014;129:2158-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702.
- Sattur S, Bates S, Movahed MR. Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15:e13-5.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341:1-7.
- Padang R, Bagnall RD, Semsarian C. Genetic basis of familial valvular heart disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(5):569-80. doi:10.1161/circgenetics.
- Séguéla P-M, Houyel L, Acar P. Congenital malformations of the mitral valve. *Arc Cardiovasc Dis*. 2011;104:465-79. doi:10.1016/j.acvd.2011.06.004.
- Levine RA, Hagege AA, Judge DP, et al. Mitral valve disease-morphology and mechanisms. *Nar Rev Cardiol*. 2015;12(12):689-710. doi:10.1038/nrcardio.2015.161.
- Rizzo S, Basso C, Lazzarini E, et al. TGF-beta1 pathway activation and adherens junction molecular pattern in nonsyndromic mitral valve prolapse. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(6):359-67. doi:10.1016/j.carpath.
- Kyndt F, Gueffet JP, Probst V, et al. Mutations in the gene encoding Filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation*. 2007;115:40-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622621.
- Bernstein JA, Bernstein D, Hehr U, et al. Familial cardiac valvulopathy due to Filamin A mutation. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:2236-41. doi:10.1002/ajmg.a.34132.
- Tourneau T, Scouarnec S, Cuffe C, et al. New insights into mitral valve dystrophy: a Filamin-A genotype-phenotype and outcome study. *Tur Heart J*. 2018;39(15):1269-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx505.
- Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. Evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2016;133(17):1688-95. doi:10.1161/circulationaha.115.020621.
- Boudoulas KD, Boudoulas H. Floppy mitral valve (FMV)/mitral valve prolapse (MVP) and the FMV/MVP syndrome: pathophysiologic mechanisms and pathogenesis of symptoms. *Cardiology*. 2013;126(2):69-80. doi:10.1159/000351094.
- Mohan JC, Shukla M, Mohan V, et al. Spectrum of congenital mitral valve abnormalities associated with solitary undifferentiated papillary muscle in adults. *Indian Heart J*. 2016;68(5):639-45. doi:10.1016/j.ihj.2015.12.014.
- Tandon R, Moller JH, Edwards J. E. Anomalies associated with the parachute mitral valve a pathologic analysis of 52 cases. *Can J Cardiol*. 1986;2:278-81.
- Oosthoek PW, Wenink AC, Macedo AJ, et al. The parachute-like asymmetric mitral valve and its two papillary muscles. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:9-15. doi:10.1016/S0002-2223(97)70111-9.
- Lopez-Pardo F, Urbano-Moral JA, González-Calle A, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiography in the anatomical assessment of isolated parachute mitral valve in an adult patient. *Echocardiogr*. 2015;32(11):1732-35. doi:10.1111/echo.13003.
- Rim Y, McPherson DD, Kim H. Effect of congenital anomalies of the papillary muscles on mitral valve function. *J Med Biol Eng*. 2015;35(1):104-12. doi:10.1007/s40846-015-0011-1.
- Layman TE, Edwards JE. Anomalous mitral arcade: a type of congenital mitral insufficiency. *Circulation*. 1967;35(2):389-95.
- Hakim FA, Krishnaswamy C, Mookadam F. Mitral arcade in adults — A systematic overview. *Echocardiography*. 2013;30(3):354-59. doi:10.1111/echo.12126.
- Federici D, Palmerini E, Lisi M, et al. Congenital Mitral Disease: Anomalous Mitral Arcade in a Young Man. *Ann Thoracic Surgery*. 2010;89(2):629-31. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.070.
- Mitruka SN, Lamberti JJ. Congenital heart surgery nomenclature and database project: Mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4 Suppl):S132-46. doi:10.1016/s0003-4975(99)01360-0.
- Teo LL, Cannell T, Babu-Narayan SV, et al. Prevalence of associated cardiovascular abnormalities in 500 patients with aortic coarctation referred for cardiovascular magnetic resonance imaging to a tertiary center. *Pediatric Cardiology*. 2011;32(8):1120-7. doi:10.1007/s00246-011-9981-0.
- van Rensburg A, Herbst P, Doubell A. A retrospective analysis of mitral valve pathology in the setting of bicuspid aortic valves. *Echo Res Pract*. 2017;4(2):21-8. doi:10.1530/ERP-17-0016.

Александр Александрович Дзизинский (1.09.1936 — 14.01.2020)

14 января 2020г на 84 году жизни скончался почетный ректор Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Александр Александрович Дзизинский.

А. А. Дзизинский родился 1 сентября 1936г в Киевской области. В 1961г с отличием закончил Новосибирский медицинский институт, где в дальнейшем проработал 12 лет, пройдя путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой факультетской терапии. Его формирование как врача, ученого и педагога проходило под руководством выдающихся отечественных терапевтов — заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Г. Д. Залеского и академика РАМН В. П. Казначеева. В 1964г Александр Александрович защитил кандидатскую, а в 1970г — докторскую диссертации. В 1972г ему присвоено ученое звание профессора. В 1973-1976гг А. А. Дзизинский работал заведующим клиническим центром Сибирского отделения АН СССР в г. Новосибирске, а в 1976-1979гг — заместителем директора по науке и заведующим отделом атеросклероза Украинского НИИ кардиологии.

Но лучшие годы жизни Александра Александровича прошли в Иркутске, в государственном институте усовершенствования врачей, где в полной мере проявились его выдающиеся качества учёного, врача, педагога, организатора и общественного деятеля. Много труда, сил и энергии вложил профессор А. А. Дзизинский в создание в 1979г кафедры терапии и кардиологии, которую возглавлял до 2012г, вплоть до переезда в г. Киев. Это была одна из первых кафедр института и долгое время оставалась единственной кафедрой Восточной Сибири, где осуществлялось последипломное образование и повышение квалификации врачей терапевтов и кардиологов. В 1988-2007гг А. А. Дзизинский являлся ректором института. Это был непростой период в жизни страны, но время становления и бурного развития института. Вместе с коллективом единомышленников в этот период им было реализовано много идей, которые способствовали повышению качества обучения и совершенствования форм и методов последипломного медицинского образования. Все это позволило превратиться институту, а ныне академии, в крупный учебный, научный и методический центр последипломного обучения врачей, провизоров и средних медицинских работников Сибири и Дальнего Востока.

Огромное внимание профессор А. А. Дзизинский уделял подготовке высококвалифицированных терапевтов и кардиологов. Это было делом всей его жизни. Именно в педагогической работе наиболее



ярко проявился многогранный талант А. А. Дзизинского. Клинические лекции Александра Александровича были методически выверены, имели адресную направленность, четкую логическую структуру, несомненную практическую и теоретическую значимость, вследствие чего пользовались неизменным успехом среди слушателей циклов повышения квалификации врачей. За 33 года на кафедре, возглавляемой А. А. Дзизинским, прошли обучение более 9000 врачей, 182 клинических ординатора, 100 интернов и 18 аспирантов из 11 регионов России и бывшего СССР. А. А. Дзизинский подготовил 2 руководства для врачей и 22 учебных пособия. Его заслуги в деле совершенствования последипломного медицинского образования в России были высоко оценены профессиональным медицинским сообществом. В 2012г А. А. Дзизинский одним из первых был удостоен премии Российского кардиологического общества “За выдающийся вклад в образовательную деятельность в области кардиологии”.

Профессор А. А. Дзизинский оставил яркий след в науке. Им опубликовано 529 научных работ, в том числе 10 монографий, получено 16 авторских свидетельств и патентов. Под его руководством выполнены и защищены 15 докторских и 44 кандидатских диссертации.

Научные исследования А. А. Дзизинского и руководимых им коллективов проводились по актуальным проблемам общей клинической патологии, кардиологии, медицинской генетике и курортологии. Большую научную ценность представляют фундаментальные труды А. А. Дзизинского, посвященные

изучению роли гистогематических барьеров, кислородного баланса тканей и гуморальных систем их регуляции в патогенезе ряда воспалительных, дистрофических и склеротических процессов. Выделен новый патогенетический вариант ишемической болезни сердца (ИБС), связанный с патологией микрососудов и названный впоследствии кардиальным синдромом Х. Материалы исследований по патологии микрососудов обобщены в первых двух отечественных монографиях на эту тему, написанных А. А. Дзизинским совместно с В. П. Казначеевым (“Клиническая патология транкапиллярного обмена”, 1975г; “Синдром капилляро-трофической недостаточности”, 1975г).

А. А. Дзизинский одним из первых в нашей стране начал изучение роли калликреин-кининовой системы в патогенезе и клинических проявлениях стенокардии и инфаркта миокарда. Итогом исследований стала первая отечественная монография на эту тему “Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы” (1976г), написанная им совместно с О. А. Гомазковым. Ряд крупных работ А. А. Дзизинского и его учеников посвящены изучению клинко-функциональных взаимосвязей коронарного и церебрального атеросклероза, на основании чего были разработаны автоматизированные системы индивидуального прогноза развития ИБС у больных церебральным атеросклерозом и церебрального атеросклероза у больных ИБС, предложены методы диагностики и лечения сочетанных форм атеросклероза. Материалы этих исследований обобщены в монографии “Атеросклероз” (1997г). А. А. Дзизинский внес большой вклад в изучение роли генетических факторов в развитии атеросклероза, ИБС, гипертонической болезни. Им совместно с В. В. Пузыревым написана первая в мире монография на эту тему — “Наследственность и атеросклероз” (1977г). В монографии “Хроническая сердечная недостаточность” (1995г), написанной совместно с А. Р. Фуксом, предложены оригинальный метод оценки состояний насосной функции сердца с помощью доплероэхокардиографии и их классификация. Изучены последовательность и взаимосвязь нарушений сократительной и диастолической функций у больных стенокардией, инфарктом миокарда и гипертонической болезнью.

Приоритетными являются исследования А. А. Дзизинского по проблеме артериальной гипертензии. Разработаны оригинальные методы оценки реактивности сердца и сосудов, в том числе адренореактивности.

Изучены и классифицированы сдвиги в функциональном состоянии больных артериальной гипертензией и ИБС в двух временных масштабах “минуты-часы” и “от дня ко дню”, уточнены их патогенетические механизмы и установлены прогностические критерии. Исследован характер и закономерности поражения органа-мишеней у больных с разными типами артериальной гипертензии во взаимной связи с уровнем периферического пульсового давления, его краткосрочной и долговременной динамикой.

Неоценим вклад профессора А. А. Дзизинского в организацию современной системы профилактики и лечения артериальной гипертензии. Он принял участие в подготовке исторического “Первого доклада экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям” (2000г), заложившего основы стратегии борьбы с артериальной гипертензией в России, был руководителем областной государственной программы “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Иркутской области на 2002-2008 годы”.

Будучи человеком деятельным и энергичным, А. А. Дзизинский успешно сочетал свои научные исследования с лечебно-консультативной работой. Врач “старой школы”, он умел выделить в клинической картине основные симптомы и синдромы заболевания, логично объединить их в одно целое, виртуозно провести дифференциальный диагноз и выбрать оптимальный метод лечения. Все это в сочетании с блестящими знаниями основ кардиологии развили у профессора Дзизинского способности искусного диагноста.

Признанием выдающихся заслуг А. А. Дзизинского в развитии науки и клинической медицины явилось его избрание членом-корреспондентом РАМН и присвоение почетных званий “Заслуженный деятель науки Российской Федерации”, “Заслуженный работник здравоохранения Республики Бурятия”, “Почетный кардиолог России”. Он награжден орденами “За заслуги перед Отечеством” IV степени, “Почета”, тремя медалями и знаком “Отличник здравоохранения”.

Коллектив редколлегии Российского кардиологического журнала выражает искреннее соболезнование родным, близким, друзьям, всем, кто знал и любил Александра Александровича. Светлая память об этом человеке сохранится в наших сердцах, а его имя — в истории российской кардиологии.



Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

РКО для профессионалов и пациентов —
от первичной помощи к новейшим технологиям

20–21 МАРТА 2020 ГОДА | ПЕРМЬ

22–23 МАЯ 2020 ГОДА | УФА

6–7 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | КРАСНОДАР

27–28 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | ВОРОНЕЖ





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

23-25 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU