

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома

О новой классификации ишемической болезни сердца

Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск?

Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома

Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома

Деформация миокарда при инфаркте правого желудочка и тромбоэмболии легочной артерии

Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда

В ФОКУСЕ:

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

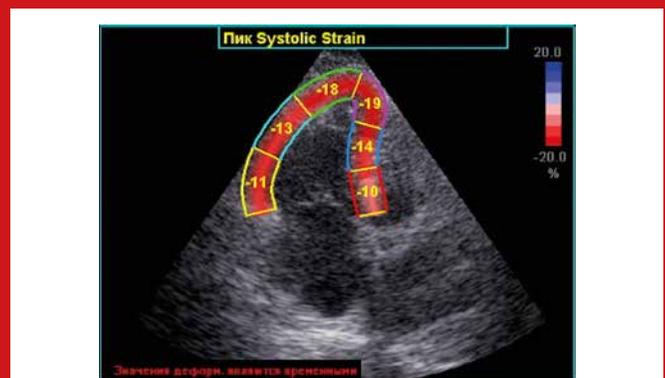


Рис. 1. Деформация миокарда ПЖ при ИМПЖ.

Примечание: глобальный стрейн — 14,2%, стрейн ССПЖ (14,0%) сопоставим со стрейном МЖП (14,3%), стрейн ССПЖ снижается от апикальных отделов к базальным, отношение базального стрейна к апикальному =0,61.

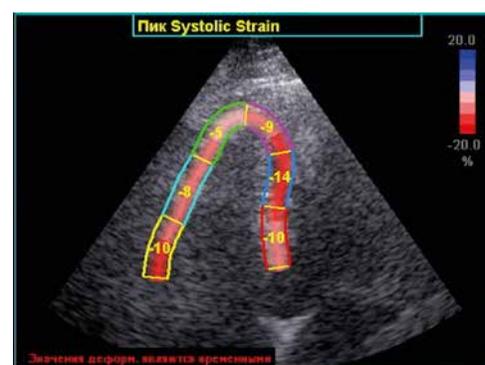


Рис. 2. Деформация миокарда ПЖ при ТЭЛА.

Примечание: глобальный стрейн — 9,3%, стрейн ССПЖ (7,4%) в 1,5 раза меньше стрейна МЖП (11,0%), стрейн ССПЖ снижается от базальных отделов к апикальным, отношение базального стрейна к апикальному =2,0.

См. на стр. 28.



ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{*1}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС^{*1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{*1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{а, *1}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекающего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на

гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, крохотканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)^а, лихорадка^а, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^анаблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
^бнаблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

^аФатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.
1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1





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 (2) 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

Ревшвили 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

Галявич А. С. (Казань)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силицея-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>

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 (2) 2020

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagratt G. Alekryan (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. Koziolova (Perm) Professor

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

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Eugeny N. Mikhaylov (St-Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St-Petersburg) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St-Petersburg)

Rafael G. Oganov (Moscow) Professor, Academician RAS

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O. (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Albert S. Galyavich (Kazan)

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

Швец Д. А., Поветкин С. В., Карасёв А. Ю., Вишнеvский В. И.
Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома

9 *Shvets D. A., Povetkin S. V., Karasev A. Yu., Vishnevsky V. I.*
Assessment of the effectiveness of treatment in patients after acute coronary syndrome

Эрлих А. Д.
Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома

19 *Erlikh A. D.*
Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome

Мазур Е. С., Мазур В. В., Рабинович Р. М., Мясников К. С., Орлов Ю. А.

25 *Mazur E. S., Mazur V. V., Rabinovich R. M., Myasnikov K. S., Orlov Yu. A.*

Деформация миокарда при инфаркте правого желудочка и тромбоземболии легочной артерии

Cardiac strain in right ventricular myocardial infarction and pulmonary embolism

Барбараш О. Л., Груздева О. В., Печерина Т. Б., Акбашева О. Е., Бородкина Д. А., Кашталап В. В., Каретникова В. Н., Коков А. Н., Брель Н. К., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А.
Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда

31 *Barbarash O. L., Gruzdeva O. V., Pecherina T. B., Akbasheva O. E., Borodkina D. A., Kashtalap V. V., Karetnikova V. N., Kokov A. N., Brel N. K., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Bychkova E. E., Kuzmina A. A.*
Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction

Гимадеева А. Д., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В.
Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда

42 *Gimadeeva A. D., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V.*
Levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with acute myocardial infarction

Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. В., Иванова А. В., Груздева О. В., Рыженкова С. А., Артемова Т. П., Барбараш О. Л.
Госпитальная динамика эхокардиографических показателей и их взаимосвязь с С-концевым пропептидом проколлагена I типа у больных инфарктом миокарда с сохраненной систолической функцией левого желудочка

45 *Osokina A. V., Karetnikova V. N., Polikutina O. V., Ivanova A. V., Gruzdeva O. V., Ryzhenkova S. A., Artemova T. P., Barbarash O. L.*
In-hospital changes of echocardiographic parameters and their relationship with the procollagen I C-terminal propeptide in patients with myocardial infarction and preserved left ventricle systolic function

Адамян К. Г., Чилингарян А. Л., Мкртчян Н. Г., Тунян Л. Г.
Механизмы и предикторы ишемической митральной регургитации в покое и при физической нагрузке у пациентов в ранней стадии инфаркта миокарда

52 *Adamyan K. G., Chilingaryan A. L., Mkrtychyan N. G., Tunyan L. G.*
Mechanisms and predictors of ischemic mitral regurgitation at rest and on exertion in patients at early stage of myocardial infarction

Чесникова А. И., Дзюрич Т. А., Сафроненко В. А., Коломацкая О. Е., Баталина А. Ю.
Оценка влияния хронической бронхообструкции и фибрилляции предсердий на структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью

60 *Chesnikova A. I., Dzurich T. A., Safronenko V. A., Kolomatskaya O. E., Batalina A. Yu.*
Effects of chronic airway obstruction and atrial fibrillation on the cardiac structure and function in patients with heart failure

Угурчиева П. О., Дидигова Р. Т., Худяков М. Б., Мамедов М. Н.
Пятилетняя динамика факторов риска и коморбидности соматических заболеваний у больных со стенокардией напряжения

68 *Ugurchieva P. O., Didigova R. T., Khudyakov M. B., Mamedov M. N.*
Five-year changes of somatic risk factors and comorbidities in patients with angina of effort

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

METHODS OF STUDY

Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В., Завадовский К. В.
Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом

74

Mochula A. V., Maltseva A. N., Shipulin V. V., Zavadovsky K. V.
Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Гиляревский С. Р.
Скрытые возможности профилактики ишемического инсульта у больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом: результаты дополнительного анализа рандомизированных исследований ривароксабана

81

Gilyarevskiy S. R.
Latent opportunities for the prevention of ischemic stroke in patients with atherosclerosis-related diseases: additional analysis of randomized trials on rivaroxaban

Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П., Золотовская И. А., Терешина О. В., Данилова О. Е., Хайретдинов Р. К., Рогозина Л. А.
Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом

90

Davydkin I. L., Kuzmina T. P., Zolotovskaya I. A., Tereshina O. V., Danilova O. E., Khairetdinov R. K., Rogozina L. A.
Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М., Галимзянова Л. А.
Вазоспастическая стенокардия — вазоспастический инфаркт миокарда

98

Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M., Galimzyanova L. A.
Vasospastic angina — vasospastic myocardial infarction

Обрезан А. Г., Останина Н. Г., Обрезан А. А.
Инфекционный эндокардит с тяжелым поражением головного мозга

100

Obrezan A. G., Ostanina N. G., Obrezan A. A.
Infective endocarditis with severe brain lesion

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов

103

Emergency care in a sudden individually significant blood pressure increase without clinically overt target organ damage: rationale for captopril use. Expert Council opinion

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

DISCUSSION ARTICLE

Галявич А. С.
О новой классификации ишемической болезни сердца

111

Galyavich A. S.
Discussion of a new classification for coronary artery disease

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Шальнев В. И.
Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск?

113

Shalnev V. I.
Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk?

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов
2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома

119

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)
2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые коллеги!

Данный номер Российского кардиологического журнала посвящен острым и хроническим формам ишемической болезни сердца. Основное место в нем отведено новым рекомендациям Европейского кардиологического общества по стабильной стенокардии, которое предложило изменить привычный всем термин “стенокардия напряжения” на новый — “хронический коронарный синдром”. В этих Рекомендациях по хроническому коронарному синдрому предложена новая ступенчатая стратегия диагностики хронической коронарной недостаточности с акцентом на визуализацию коронарных артерий.

Наряду с относительно частыми изменениями в рекомендациях Европейского кардиологического общества в области диагностики и лечении острых и хронических форм ишемической болезни сердца (только в предыдущие два года — Рекомендации по Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда в 2018 году, Рекомендации по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома в 2019 году) в течение многих десятилетий классификация ишемической болезни сердца (ИБС) не подвергалась обновлению. В связи с этим редактором данного номера Российского кардиологического журнала предлагается начать дискуссию о новой классификации ИБС. Полагаю, что обсуждение этой темы весьма актуально и будет содержательным и продуктивным.

Значительная часть представленных в номере работ посвящена отечественным исследованиям



по инфаркту миокарда в остром и отдаленном периодах, в том числе опубликованы оригинальные исследования по изучению новых показателей обмена липидов при инфаркте миокарда и предикторам развития кардиофиброза после инфаркта миокарда.

В текущем номере представлены клинические случаи, которые имеют практическую ценность с точки зрения своевременности диагностики и лечения. Один случай описывает повторные инфаркты миокарда у пациента с вазоспазмом, другой — редкое осложнение инфекционного эндокардита.

Надеюсь, что представленные в этом номере Российского кардиологического журнала публикации найдут живой отклик со стороны читателей.

Галявич Альберт Сарварович
вице-президент РКО, д.м.н., профессор

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Китайские авторы провели крупное исследование вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии. Lu, et al. (2020) включили пациентов из 31 провинции КНР, в период с 2014 по 2018гг. При помощи интервью проводился сбор анамнеза ишемических событий, оценивались паттерны приёма лекарственных средств. Среди 2,6 млн включённых участников у 2,9% был анамнез ишемической болезни сердца или ишемического инсульта; но только 32% из них принимали антитромбоцитарные препараты, 11% — статины и лишь 8,3% два препарата. Среди выделенных по 16 признакам подгрупп вариативность приёма препаратов для вторичной профилактики была высокой: от 8,4% до 60,6%. Менее характерен приём был для более молодых, для курильщиков или пьющих, для женщин, а также при отсутствии гипертензии или диабета. Если ишемическое событие произошло более 2 лет назад — это тоже снижало шанс принимать препараты.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Сообщаются данные исследования PARTNER2 — сравнения транскатетерной и хирургической замены клапана аорты. Makkar, et al. (2020) включили 2 тыс. пациентов с тяжёлым симптомным стенозом устья аорты. После стратификации по способу доступа пациентов случайным образом распределили в группы хирургического и транскатетерного протезирования. Через 5 лет наблюдения не было различий по частоте событий смерти от всех причин или инвалидизирующего инсульта между двумя группами (отношение рисков 1,09). Также и для феморального доступа. Имелись различия для торакального доступа (чаще события в группе транскатетерного протезирования). Показано также, что через 5 лет хотя бы небольшая паравальвулярная аортальная регургитация встречалась у 33,3% в группе транскатетерного протезирования и только у 6,3% — в группе хирургического лечения.

(По данным: *NEJM Cardiology*, 2020)

Авторы из США, Lupercio, et al. (2020), сравнивали эффективность и безопасность ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов 3 поколения в сравнении с клопидогрелом при условии приёма пероральных антикоагулянтов, у пациентов с запланированным чрескожным коронарным вмешательством. Проведён систематический обзор 22 тыс. случаев. Среди получавших двойную антитромботическую терапию 90% получали клопидогрел, 8% — тикагрелор, 2% — прасугрел. Риск кровотечений у препаратов 3 поколения был выше в сравнении с клопидогрелом; при этом достоверных различий по МАСЕ (серьёзным острым сердечным событиям) выявлено не было.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Авторы из Бельгии и Португалии провели мета-анализ исследований связи внутриглазного давления при глаукоме и артериального давления. Включено 64 протокола, в которых такая связь изучалась. Отмечено, что в качестве критерия артериальной гипертензии использовались разные уровни систолического АД: в 2/3 исследований 140 мм рт.ст., в 1/5 — 160 мм рт.ст.; в остальных — иные. Использование некорректных уровней, а также формул для расчёта, может приводить в более чем двукратному превышению параметров измерений и установления взаимосвязи. Авторы заключают, что необходим консенсус в вопросе учёта уровней системного давления относительно исследований глаукомы.

(По данным: *Acta Ophthalmol*, 2020)

Приводятся данные исследования типа случай-контроль, посвящённого популяционному риску острого коронарного синдрома относительно доли дисфункциональных липопротеидов высокой плотности. Soria-Florido, et al. (2020), в рамках протокола PREDIMED, выявили 167 случаев острого коронарного синдрома и индивидуально сравнили с контролем. В плазме крови изучались концентрация холестерина ЛВП, активность фосфолипазы A₂, сфингозин-1-фосфат и ряд других показателей. Для сравнения рисков применялась множественная регрессия. Показано, что среди изученных показателей с повышенным риском острого коронарного синдрома были связаны низкая способность к эффлюксу холестерина, низкий уровень сфингозина-1-фосфата, низкий уровень аполипоропротеина A1. Имелись также особенности у пациентов с инфарктом миокарда и с нестабильной стенокардией.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Авторы из США и Бразилии, Diamantino, et al. (2020), изучали портативное устройство для скрининга фибрилляции предсердий. Устройство позволяет распознавать нерегулярный ритм. Пациенты самостоятельно прикладывали его и затем, при положительном результате, им выполнялась 12-канальная ЭКГ. Далее для верификации эмболического риска выполнялась эхокардиография — всем лицам с высоким риском и некоторым — с низким. Среди 1,5 тыс. пациентов за 5 дней скрининга (средний возраст 58 лет) устройство указало на наличие аритмии у 6,4%. Высокий риск осложнений был у 12,6% из них. Авторы заключают, что простое ручное устройство для скрининга фибрилляции предсердий, показывая высокую чувствительность к этому нарушению ритма, позволяет стратифицировать риск и приоритизировать эхокардиографию для оценки тромбоемболического риска.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома

Швец Д. А.¹, Поветкин С. В.², Карасёв А. Ю.¹, Вишневский В. И.³

Цель. Изучение эффективности вторичной фармакологической профилактики и хирургической реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при длительном наблюдении после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 400 больных с ОКС, выписанных из стационара в 2012-2016гг. Диагноз был верифицирован согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК). Критериев исключения не было. Анализировались данные медицинской карты (жалобы, анамнез, объективные, лабораторные и инструментальные данные). Повторные сведения о состоянии больных собирались посредством заочного опроса и при очном исследовании больного на протяжении 2018г. По течению ИБС все больные разделены на 2 группы. 1 группу составили 151 больной осложнённого течения ИБС, 2 группу — 249 больных стабильного течения ИБС. У всех анализировалась фармакологическая терапия, рекомендованная при выписке из стационара и принимаемая на момент повторного исследования. Учитывалось название и суточная дозировка препаратов из основных фармакологических групп, применяющихся для вторичной профилактики ИБС. Оценка выживаемости без сердечно-сосудистых осложнений проводилась по методу Каплана-Майера.

Результаты. Летальность в течение 7 лет составила 22,5%. Общее количество сердечно-сосудистых событий — 37,7%. Основная причина частых осложнений заключалась в неудовлетворительной вторичной профилактике коронарной болезни после перенесенного ОКС. В результате длительного наблюдения не выявлено статистически значимого влияния приёма основных классов препаратов и их дозировок на выживаемость больных. Приём статинов ассоциируется с парадоксальным увеличением количества осложнений. Увеличенная частота использования и дозировка статинов являются следствием неблагоприятного течения ИБС и не оказывают должного профилактического влияния. По некоторым группам препаратов получены данные о неравномерном, прерывистом приёме на протяжении периода наблюдения. Низкая эффективность терапии заключается не только в недостаточных дозах препаратов, но и в частом использовании генерических препаратов. Статистически значимое в сравнении со стентированием влияние коронарографии на вероятность сердечно-сосудистых осложнений объясняется нередкими случаями выполнения коронарографии без реваскуляризации.

Заключение. Сочетание трёх факторов фармакологического лечения: низкая доза (26,1±2,8 мг по atorvastatinu), неравномерный прерывистый приём и частое использование генерических препаратов (97,6% по статинам), присутствия в разных соотношениях, могут объяснить низкую эффективность вторичной профилактики ИБС. Вклад хирургического лечения в снижение сердечно-сосудистых осложнений тем меньше, чем больше значимых остаточных стенозов коронарных артерий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, профилактика, прогнозирование осложнений.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУЗ Орловской области Орловская областная клиническая больница, Орёл; ²Курский государственный медицинский университет, Курск; ³ФГБОУ ВО Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева Министерства науки и высшего образования РФ, Орёл, Россия.

Швец Д. А.* — к.м.н., врач кардиолог отделения кардиологии 1 с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1551-9767, Поветкин С. В. — д.м.н., профессор зав. кафедрой клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1302-9326, Карасёв А. Ю. — врач-кардиолог отделения кардиологии 1 с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-8334-0988, Вишневский В. И. — д.м.н., профессор зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института, ORCID: 0000-0002-3004-9687.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
denpost-card@mail.ru

АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, БАБ — блокаторы бета1 адренорецепторов, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КАГ — коронарография, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, MACE — major adverse cardiac events.

Рукопись получена 03.07.2019

Рецензия получена 24.08.2019

Принята к публикации 06.09.2019



Для цитирования: Швец Д. А., Поветкин С. В., Карасёв А. Ю., Вишневский В. И. Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3405.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3405

Assessment of the effectiveness of treatment in patients after acute coronary syndrome

Shvets D. A.¹, Povetkin S. V.², Karasev A. Yu.¹, Vishnevsky V. I.³

Aim. To assess the effectiveness of secondary drug prevention and surgical myocardial revascularization in patients with coronary artery disease (CAD) during long-term follow-up after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study involved 400 patients with ACS discharged from the hospital in 2012-2016. The diagnosis was verified according to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines. There were no exclusion criteria. We analyzed the data of medical records (complaints, medical history, physical examination, laboratory and instrumental data). Repeated data collection was

carried out by distance survey and during a face-to-face examination during 2018. According to the clinical course of CAD, all patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 151 patients with complicated course of CAD, group 2 — 249 patients with stable CAD. We analyzed drug therapy recommended at hospital discharge and taken at the time of the repeated examination. The drug names and daily dosage used for the secondary prevention of CAD were recorded. Assessment of survival without cardiovascular complications was carried out according to the Kaplan-Mayer analysis.

Results. Seven-year mortality was 22,5%. The total number of cardiovascular events was 37,7%. The main reason for the frequent complications was the insufficient secondary prevention of CAD after ACS. We found that the drugs and their dosage did not have a significant effect on survival. Statin use is associated with a paradoxical increase in the number of complications. The increased frequency of use and dosage of statins are a consequence of unfavorable course of CAD and do not have the proper preventive effect. For some groups of drugs, we observed irregular intake over the observation period. The low effectiveness of therapy is not only due to insufficient doses, but also in the frequent use of generic drugs. The significant effect of coronary angiography on the probability of cardiovascular complications compared with stenting is due to high proportion of coronary angiography use without revascularization.

Conclusion. The combination of following factors of drug therapy can explain the low effectiveness of secondary CAD prevention: low dose (26,1±2,8 mg for atorvastatin), irregular intake and common use of generic drugs (97,6% for statins), present in different ratios. The contribution of surgical treatment to reducing cardiovascular complications is lower, the more significant residual coronary artery stenosis.

Key words: acute coronary syndrome, prevention, prediction of complications.

Relationships and Activities: not.

¹Orel Regional Clinical Hospital, Orel; ²Kursk State Medical University, Kursk; ³I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia.

Shvets D. A. ORCID: 0000-0002-1551-9767, Povetkin S. V. ORCID: 0000-0002-1302-9326, Karasev A. Yu. ORCID: 0000-0002-8334-0988, Vishnevsky V. I. ORCID: 0000-0002-3004-9687.

Received: 03.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 06.09.2019

For citation: Shvets D. A., Povetkin S. V., Karasev A. Yu., Vishnevsky V. I. Assessment of the effectiveness of treatment in patients after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3405. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3405

Эпидемия ишемической болезни сердца (ИБС) достигла своего пика в 60-х годах прошлого столетия. За последние десятилетия сердечно-сосудистая смертность во всех промышленно развитых странах неуклонно снижается. Неоспоримую положительную роль сыграли мероприятия первичной и вторичной профилактики атеросклероза [1-5]. Существенным фактором улучшения прогноза явилось внедрение интервенционного направления лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Тем не менее считается, что большая часть профилактического потенциала еще не реализована. Многим больным при наличии показаний не удаётся осуществить эффективную реваскуляризацию миокарда [6]. Усилиями исследователей последних десятилетий удалось создать концепцию доказательной медицины. Строго научный подход позволил обоснованно внедрить в клиническую практику многочисленные лечебные стратегии и фармакологические группы препаратов, улучшающие прогноз больных с ИБС [4, 5]. Как показывают данные исследований, любые возможности профилактики теряют свои позиции при низких социально-экономических условиях жизни людей. Причиной является низкая приверженность больных к лечению. Недаром в исследованиях, наряду с традиционными, часто используют такой фактор риска, как уровень дохода населения [7, 8]. Стандартизированный коэффициент смертности от ИБС в возрасте старше 50 лет составил для мужчин 2153,1, для женщин 1288,2 на 100 тыс. больных ИБС. Российские показатели в 2-3 раза превышают аналогичные показатели таких стран как США, Великобритания, Франция, Германия [2, 3].

Целью вторичной медикаментозной профилактики является снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) посредством достижения целевых значений липидов, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Важной составляющей профилактики является система

мониторинга состояния пациента. Особенно ценную информацию дают регистры, в которых осуществляется длительное наблюдение за больными [1]. В Российской Федерации немногочисленные регистры отличаются малой численностью больных и небольшой длительностью наблюдения. Вследствие этого в повседневной работе врачи-кардиологи вынуждены использовать шкалы, полученные в результате наблюдения больных Северной Америки, Европы (чаще других применяют шкалу GRACE). Указанное обстоятельство определяет актуальность отечественных исследований, в которых осуществляется длительное наблюдение больных, оценивается эффективность вторичной профилактики и интервенционных методов лечения ИБС.

Целью исследования явилось изучение эффективности вторичной фармакологической профилактики и хирургической реваскуляризации миокарда у больных ИБС при длительном наблюдении после перенесенного ОКС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 400 больных с ОКС, выписанных из отделения неотложной кардиологии Орловской областной клинической больницы в период с 2012 по 2016гг. Все больные, участвующие в исследовании, подписывали письменное согласие до включения в исследование. Таким образом, в исследование включены 6,2% случайно выбранных больных из всех выписанных с ОКС за период 2012-2016гг. Диагноз был верифицирован согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК). Критериев исключения не было. Анализировались данные медицинской карты (жалобы, анамнез, объективные, лабораторные и инструментальные данные). Повторные сведения о состоянии больных собирались посредством заочного опроса больных или их родственников (почтой или по телефону), по запросу из территориального отдела записи

актов гражданского состояния (ЗАГС) Орловской области (летальные случаи) и при повторном очном исследовании больного (повторная госпитализация или амбулаторный приём по вызову из дома). Телефонный опрос больных и родственников осуществлялся на протяжении 2018г, включая больных, проле-

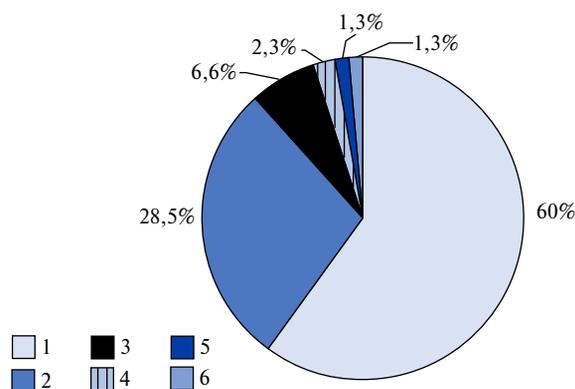


Рис. 1. Доля причин сердечно-сосудистых осложнений (MACE) исследуемых больных.

Примечание: 1 — летальные случаи (60%); 2 — нестабильная стенокардия (28,5%); 3 — инфаркт миокарда (6,6%); 4 — повторная реваскуляризация миокарда (2,3%); 5 — острое нарушение мозгового кровообращения (1,3%); 6 — ишемическая КМП с прогрессирующей ХСН 1,3%.

ченных повторно в стационаре до 2018г. Таким образом, из 400 больных, включённых в исследование, 211 больных (52,7%) исследованы повторно очно, информацию о 152 больных удалось получить заочно (по телефону или почтой) и 37 летальных случая были зарегистрированы в отделе ЗАГС.

При повторном исследовании больных измерялся уровень артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), определялись уровни общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП). Рассчитывался дельта% всех параметров по формуле — (конечный показатель-исходный показатель)/исходный показатель*100%. Гиперлипидемию диагностировали при значении ОХ >5 ммоль/л и ХСЛНП >2,5 ммоль/л.

По течению ИБС все больные разделены на 2 группы. Критерием разделения на группы было появление одного из следующих осложнений — MACE (major adverse cardiac events): смерть вследствие кардиологических причин, повторный острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), инсульт, повторная реваскуляризация миокарда, ишемическая кардиомиопатия (КМП) с прогрессирующей хронической сердечной недоста-

Таблица 1

Клиническая и нозологическая характеристика больных с ИБС, включённых в исследование (M±SD), (n, %)

Показатель		Осложнённое течение (n=151)	Неосложнённое течение (n=249)	p	
Средний возраст, годы		64,2±12,0	59,4±11,3	<0,001	
Пол	мужчины	96 (63,6)	173 (69,5)	>0,05	
	женщины	55 (36,4)	76 (30,5)	>0,05	
Факторы риска ИБС	артериальная гипертензия	132 (87,4%)	196 (78,7%)	<0,05	
	курение	51 (33,8)	115 (46,2)	<0,05	
	дислипидемия	76 (50,3)	129 (51,8)	>0,05	
	сахарный диабет	30 (19,8)	39 (15,7)	>0,05	
	индекс массы тела, кг/м ²	28,4±5,4	28,6±4,8	>0,05	
Нозология	ИМ	передний	55 (36,4)	73 (29,3)	>0,05
		нижний	33 (21,8)	83 (33,3)	<0,01
	нестабильная стенокардия	63 (41,8)	93 (37,4)	>0,05	
Недостаточность кровообращения (NYHA)	1 Фкл	20 (13,2)	59 (86,8)	<0,001	
	2 Фкл	67 (44,4)	147 (55,6)	<0,05	
	3 Фкл	64 (42,4)	43 (57,6)	<0,01	
Риск летальности по шкалам GRACE2 и TIMI	низкий	97 (64,2)	215 (86,3)	<0,001	
	средний	44 (29,1)	30 (12,0)	<0,001	
	высокий	10 (6,7)	4 (1,7)	<0,01	
Количество коронароангиографий		69 (45,7)	164 (65,9)	<0,001	
Количество ЧКВ		46 (30,5)	105 (42,2)	<0,05	
Фармакологическая терапия до госпитализации	статины	28 (18,5)	24 (9,6)	<0,05	
	БАБ	41 (27,1)	63 (25,3)	>0,05	
	иАПФ/АРА	60 (39,7)	84 (33,7)	>0,05	
	антиагреганты	52 (34,4)	63 (25,3)	<0,05	

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, Фкл — функциональный класс хронической недостаточности кровообращения по Нью-Йоркской классификации, шкалы GRACE2 и TIMI — калькуляторы, прогнозирующие риск летальных осложнений при ОКС без подъёма и с подъёмом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, БАБ (блокаторы β1-адренорецепторов сердца), иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина.

точностью (ХСН) [5, 9]. 1 группу составили 151 больных осложнённого течения ИБС, 2 группу — 249 больных стабильного течения ИБС (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, основными причинами МАСЕ явились летальные случаи и повторный ОКС (95,1%). Смерть признавалась кардиогенной при достоверных клинико-инструментальных и секционных данных, в том числе при обстоятельствах, когда другие причины были маловероятны. Таким образом, летальность в течение 7 лет составила 22,5%.

В таблице 1 представлена характеристика больных, участвующих в исследовании.

У всех больных анализировалась фармакологическая терапия, рекомендованная при выписке из стационара и принимаемая на момент повторного осмотра/опроса. Учитывалось название и суточная дозировка препаратов из основных фармакологических групп, применяющихся для вторичной профилактики ИБС: статины, блокаторы бета1 адренорецепторов (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и антиагреганты. Проводился анализ влияния на вероятность возникновения МАСЕ различных дозировок препаратов. Для статинов низкой и средней дозой считали 10-20 мг/сут., оптимальной — 30-40 мг/сут. (в пересчёте на аторвастатин). Для БАБ низкая доза — 2,5 мг/сут., оптимальная 5-10 мг/сут. (в пересчёте на бисопролол). Для иАПФ/АРА низкая доза до 10 мг/сут. и 50 мг/сут., оптимальная — 20 мг/сут. и 100 мг/сут. (в пересчёте на эналаприл и лозартан, соответственно) [10].

Для статистической оценки полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. В случае нормального распределения (для оценки использовался критерий Колмогорова-Смирнова) при определении значимости различия между средними величинами применялся критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения признака проводилось сравнение при помощи U-теста Манна-Уитни. При сравнении частот использовался хи-квадрат (коэффициент Фишера с поправкой Йетса). Данные в таблицах представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при параметрическом методе и в виде медианы [1-го и 3-го квартилей] при непараметрическом методе сравнения. Оценка влияния проводимого лечения на выживаемость больных без МАСЕ проводилась при помощи построения кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера. Различия эмпирических функций выживаемости для изучаемых групп больных оценивались путем расчета критерия Гехана-Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Из таблицы 1 видно, что больные, имеющие осложнённое течение ИБС, исходно старше, чаще стра-

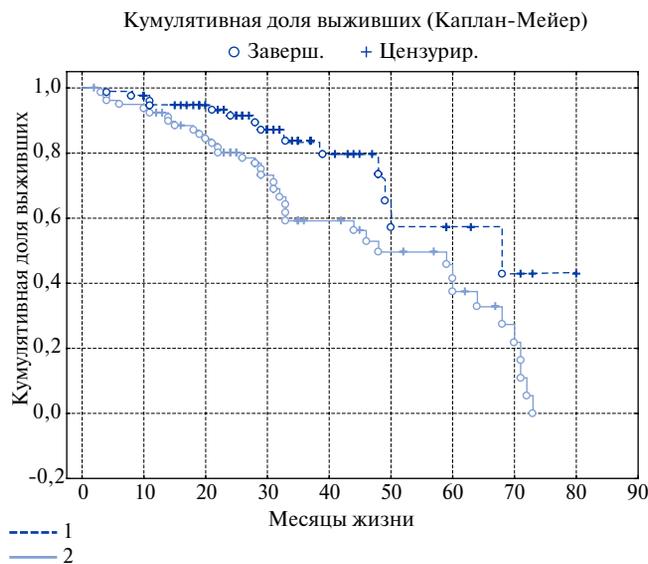


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, имеющих различную динамику липидограммы.

Примечание: 1 — нормализация липидограммы; 2 — сохраняющаяся гиперлипидемия; $p < 0,05$. В группе осложнённого течения ИБС ($n=53$) было 19 случаев гиперлипидемии при повторном исследовании (64,1%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=105$) было 35 больных с гиперлипидемией (33,3%). Хи-квадрат=13,6; $p=0,0004$.

дают артериальной гипертензией, имеют выше функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA и более высокий риск летальных осложнений по шкалам GRACE2 и TIMI. Доля курящих оказалась меньше, возможно, за счёт некоторого преобладания женщин в группе осложнённого течения ИБС. Статины и антиагреганты больные 1 группы принимали чаще ещё до вступления в исследование. Причина, вероятно, в большей тяжести больных: меньше нижних инфарктов и больше (суммарно) передних ИМ и нестабильной стенокардии.

Как показало исследование (рис. 2), нормализация липидов крови при повторном исследовании приводит к улучшению выживаемости без больших ССО.

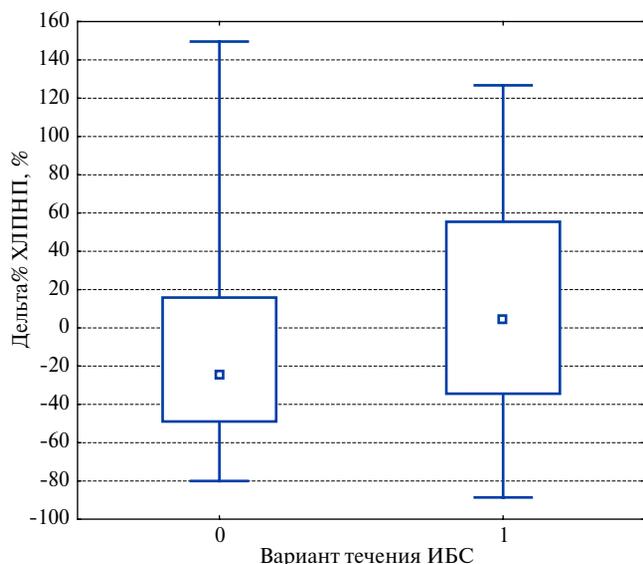
Значение ОХ при повторном исследовании: группа неосложнённого течения ИБС — 4,5 [3,7; 5,3] ммоль/л; группа осложнённого течения ИБС — 5,4 [4,3; 6,8] ммоль/л; $p < 0,05$.

На рисунке 3 можно видеть, что при стабильном течении ИБС снижение ХЛНП происходит более чем на 20%.

Таким образом, несмотря на значимое снижение, значение ХЛНП не достигает целевого уровня ($< 1,8$ ммоль/л по рекомендациям ЕОК).

Вместе с тем, приём статинов при повторном осмотре больных не оказывает прогностического значения в снижении числа больших сердечно-сосудистых событий (рис. 4).

Более того, терапия статинами при повторном наблюдении ассоциируется с худшей выживаемостью.



- Медиана
- 25%-75%
- I Мин.-Макс.

Рис. 3. Сравнение показателя дельта% ХЛНП в зависимости от варианта течения ИБС.

Примечание: 0 — неосложнённое течение ИБС; 1 — осложнённое течение ИБС; $p < 0,05$. Медиана значений ХСЛНП при повторном исследовании: группа неосложнённого течения ИБС — 2,78 [2,0; 3,45] и группа осложнённого течения ИБС — 3,6 [2,6; 4,7].

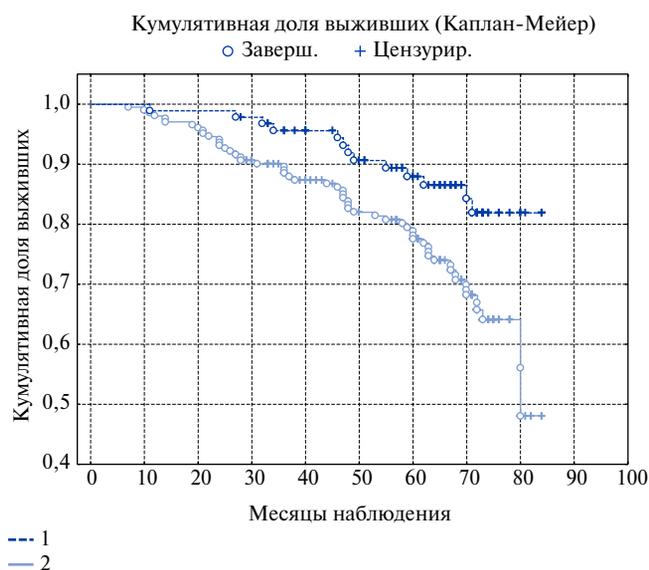


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих статины.

Примечание: 1 — без статинов; 2 — принимающие статины; $p < 0,01$. В группе осложнённого течения ИБС ($n=72$) 59 больных принимали статины (81,9%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=225$) статины принимали 146 больных (64,9%). Хи-квадрат=7,4; $p=0,01$.

Получается, что приём статинов и динамика липидограммы по-разному влияют на прогноз. Следовательно, динамику липидограммы и улучшение прогноза трудно связать с приёмом статинов.

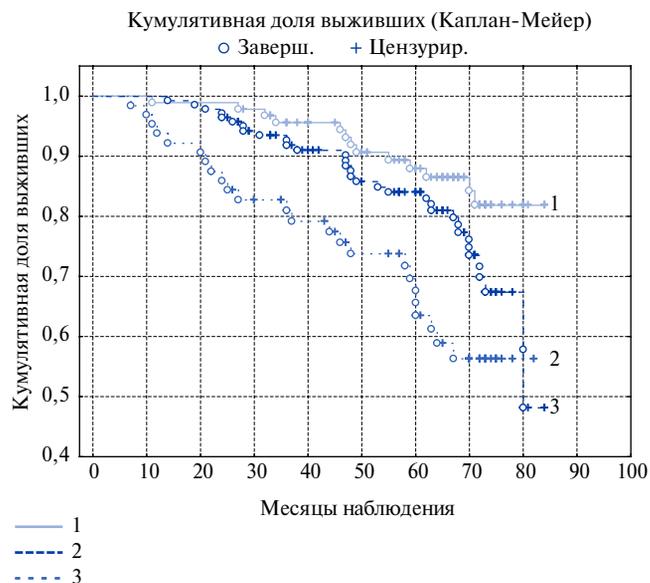


Рис. 5. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ в зависимости от дозы статинов.

Примечание: 1 — не принимающие статинов; 2 — принимающие малую дозу статинов; 3 — принимающие рекомендованную ЕКО дозу статинов*, где * — $p < 0,001$ при сравнении с больными, не принимающими статинов.

В группе осложнённого течения ИБС не принимали статины 13 больных (18,0%), принимали малую дозу статинов 37 больных (51,4%), принимали рекомендованную дозу статинов 22 больных (30,6%). В группе неосложнённого течения ИБС не принимали статины 79 больных (35,1%), принимали малую дозу статинов 111 больных (49,3%), принимали рекомендованную дозу статинов 35 больных (15,6%). Выявлены отличия среди больных, не принимающих статины ($p=0,009$), и между больными, принимающими рекомендованную дозу статинов ($p=0,006$).

Проведен анализ влияния на выживаемость без МАСЕ дозировки принимаемых статинов (рис. 5).

Увеличенная доза статинов только подтверждает установленный факт связи с негативной выживаемостью.

На рисунке 6 отражена кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая зависимость приёма БАБ на частоту развития осложнений.

Можно видеть отсутствие какого-нибудь снижения риска возникновения МАСЕ у больных, принимающих БАБ.

На рисунке 7 изображена зависимость дельта% ЧСС от фактического приёма БАБ на момент повторного исследования.

Видно, что приём БАБ слабо влияет на ЧСС, а при отсутствии БАБ ЧСС возрастает на 8%. Статистический анализ показал, что показатель дельта% ЧСС на вероятность осложнений не влияет.

Не выявлено влияния различных дозировок БАБ частоту МАСЕ (рис. 8).

Изучена прогностическая роль приёма иАПФ/АРА на вероятность возникновения больших сердечно-сосудистых событий (рис. 9).

Статистически значимого влияния приёма иАПФ/АРА на выживаемость больных без риска осложнений не выявлено.

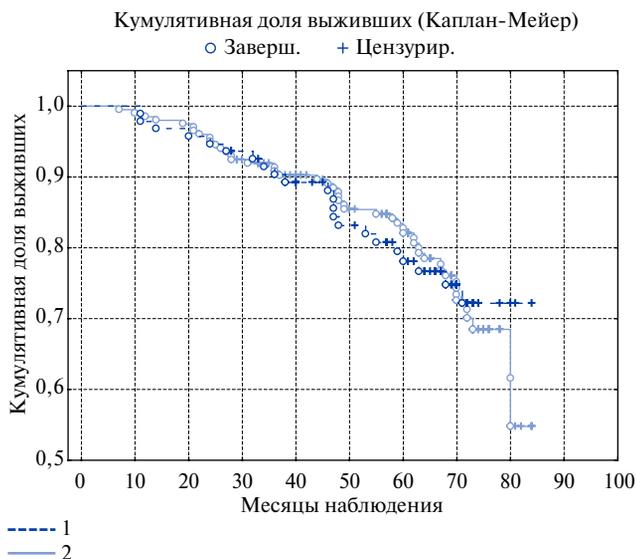


Рис. 6. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих БАБ; $p > 0,05$.

Примечание: 1 — без БАБ; 2 — принимающие БАБ.

В группе осложнённого течения ИБС ($n=72$) 50 больных принимали БАБ (69,4%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=224$) БАБ принимали 152 больных (67,8%). Хи-квадрат=0,06; $p > 0,05$.

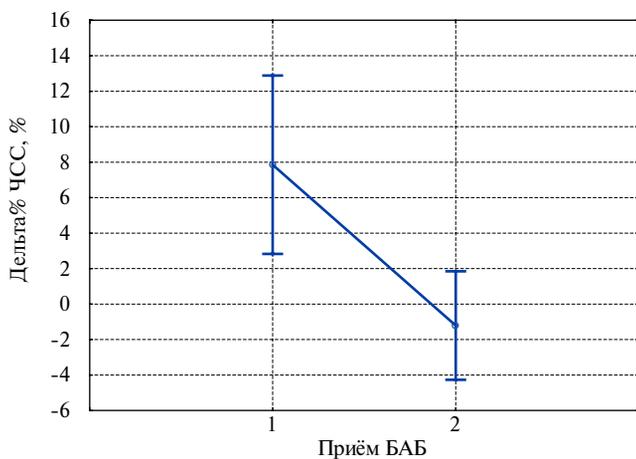


Рис. 7. Зависимость дельта% ЧСС и приёма больными БАБ.

Примечание: 1 — без БАБ; 2 — приём БАБ; $p < 0,01$.

На рисунке 10 представлена зависимость дельта% САД от варианта течения ИБС.

Выявлено небольшое, но значимое отличие дельта% САД. При стабильном течении ИБС, снижение САД на 3,7% [-15,4; 7,7]. По ДАД значимого отличия в зависимости от варианта течения ИБС не выявлено.

На рисунке 11 представлены кривые выживаемости без МАСЕ в зависимости от приёма малых или повышенных дозировок иАПФ/АРА. Статистически значимого различия не выявлено, однако прослеживается тенденция в снижении ССО у больных на фоне приёма повышенных дозировок иАПФ/АРА.

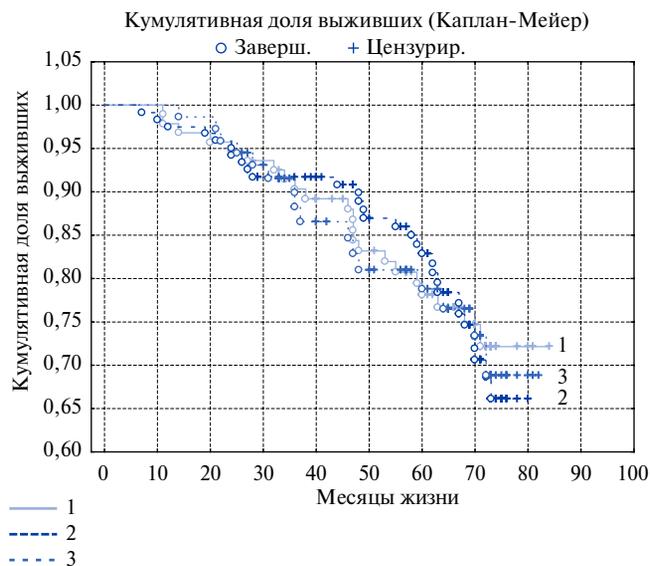


Рис. 8. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих БАБ разной дозировки.

Примечание: 1 — без БАБ; 2 — малая доза БАБ; 3 — средняя и высокая доза БАБ; $p > 0,05$.

В группе осложнённого течения ИБС не принимали БАБ 22 больных (30,5%), принимали малую дозу БАБ 33 больных (45,8%), принимали среднюю и высокую дозу БАБ 17 больных (23,7%). В группе неосложнённого течения ИБС не принимали БАБ 72 больных (32,1%), принимали малую дозу БАБ 95 больных (42,4%), принимали среднюю и высокую дозу БАБ 57 больных (25,5%). Отличия не выявлено ($p > 0,05$).

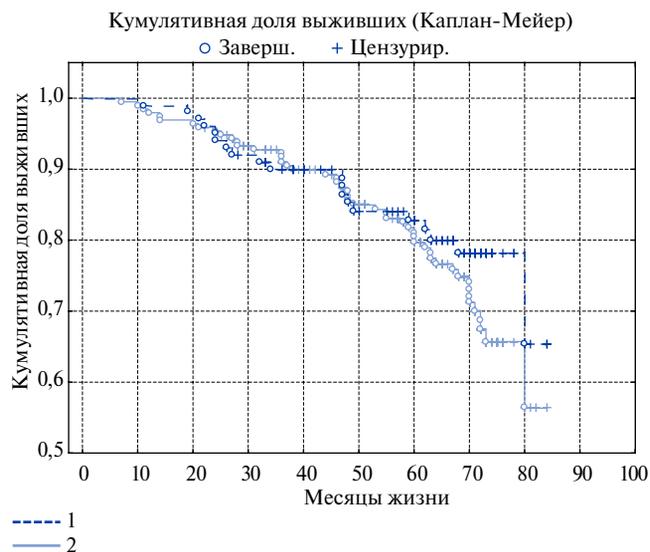


Рис. 9. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих иАПФ/АРА.

Примечание: 1 — без иАПФ/АРА; 2 — принимающие иАПФ/АРА; $p > 0,05$.

В группе осложнённого течения ИБС ($n=71$) 51 больной принимали и-АПФ/АРА (71,8%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=225$) иАПФ/АРА принимали 145 больных (64,4%). Хи-квадрат=1,3; $p > 0,05$.

На рисунке 12 представлены кривые выживаемости в зависимости от приёма антиагрегантов. Статистически значимого снижения МАСЕ при приёме антиагрегантов не выявлено.

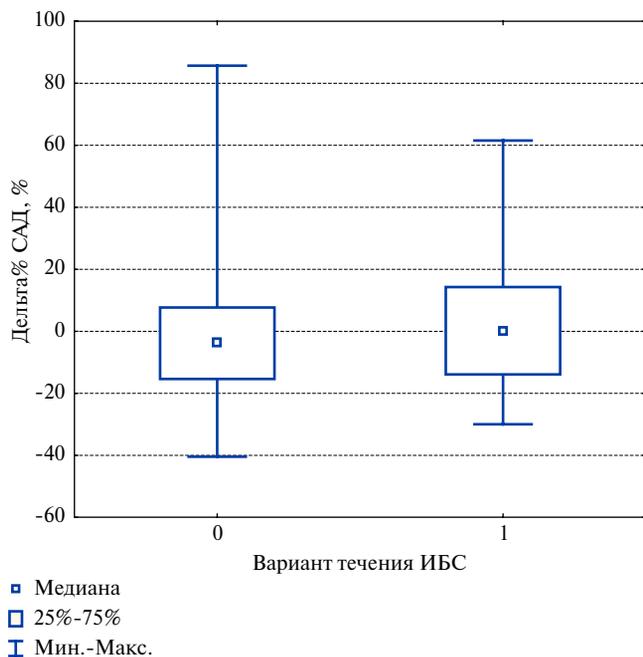


Рис. 10. Зависимость дельта% САД и приёма больными иАПФ/АРА.
Примечание: 1 — без иАПФ/АРА; 2 — приём иАПФ/АРА; $p < 0,05$.

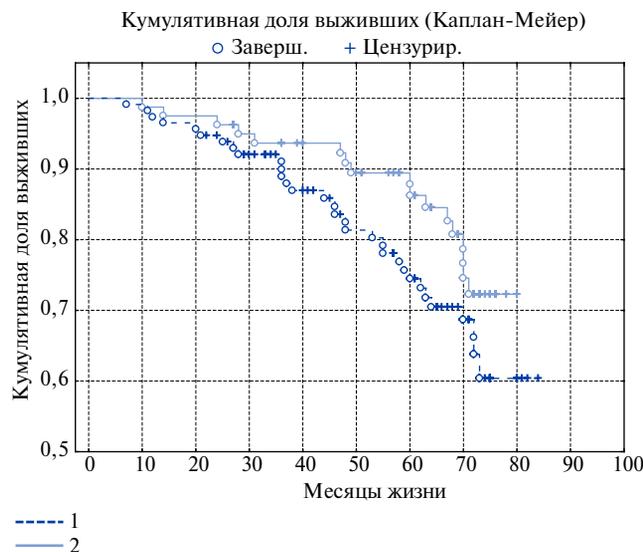


Рис. 11. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих иАПФ/АРА разной дозировки.
Примечание: 1 — малая дозировка иАПФ/АРА; 2 — оптимальная доза иАПФ/АРА; $p > 0,05$.
 В группе осложнённого течения ИБС принимали малую дозу иАПФ/АРА 32 больных (62,7%), принимали оптимальную дозу иАПФ/АРА 19 больных (37,3%). В группе неосложнённого течения ИБС принимали малую дозу иАПФ/АРА 78 больных (53,8%), принимали оптимальную дозу иАПФ/АРА 67 больных (46,2%). Отличия не выявлено ($p > 0,05$).

Проводилось сравнение влияния на риск ССО терапии в составе всех 4 групп препаратов (статины, БАБ, иАПФ/АРА, антиагреганты) и полного отсутствия терапии на момент повторного исследования. Статистически значимого отличия не выявлено.

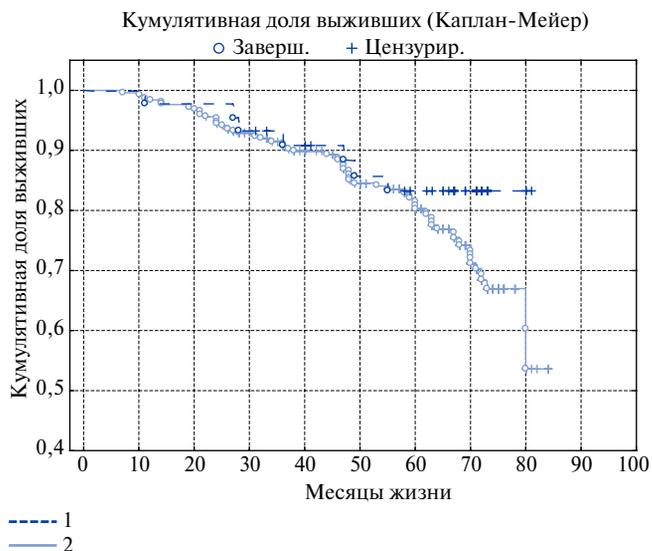


Рис. 12. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих антиагреганты.
Примечание: 1 — без антиагрегантов; 2 — больные, принимающие антиагреганты; $p > 0,05$.
 В группе осложнённого течения ИБС ($n=71$) 64 больных принимали антиагреганты (90,1%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=253$) антиагреганты принимали 189 больных (74,7%). Хи-квадрат=1,6; $p > 0,05$.

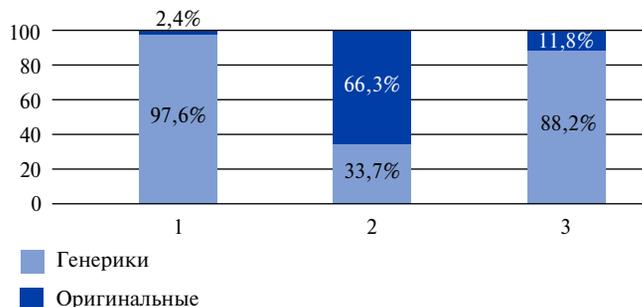


Рис. 13. Доля (%) оригинальных и генерических средств основных групп препаратов, использующихся для вторичной профилактики исследуемых больных после перенесенного ОКС.
Примечание: 1 — статины ($n=205$); 2 — БАБ ($n=202$); 3 — иАПФ/АРА ($n=196$).

Для поиска причин низкой эффективности медикаментозной терапии во вторичной профилактике ССО, проведен анализ частоты использования оригинальных и генерических препаратов у больных после перенесенного ОКС (рис. 13).

Чаще всего применяют оригинальные БАБ (конкор, беталок ЗОК, небилет). Поэтому, на примере данной группы можно рассмотреть влияние генерических и оригинальных препаратов на выживаемость без МАСЕ (рис. 14).

Несмотря на отсутствие статистически значимого отличия по влиянию на прогноз можно увидеть, что приём оригинальных препаратов в оптимальной дозе имеет тенденцию к лучшей выживаемости больных без МАСЕ [11]. В тоже время нельзя не обратить вни-

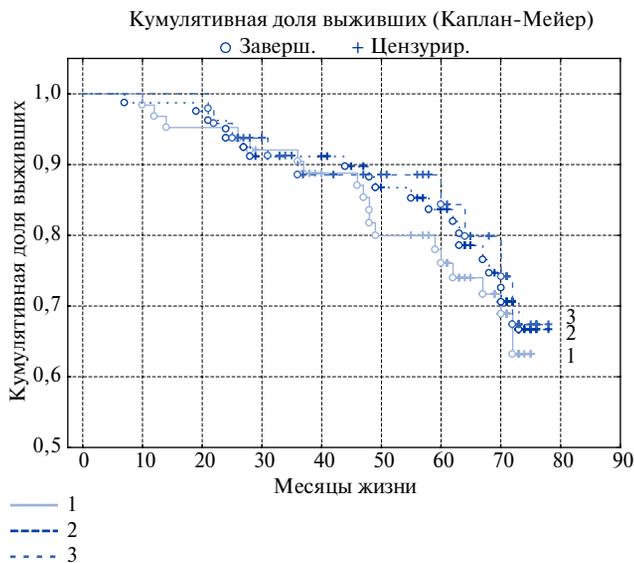


Рис. 14. Кривые Каплана-Майера, показывающие долю больных, принимающих различные БАБ и переживших определённый период времени без МАСЕ. **Примечание:** 1 — генерик БАБ; 2 — оригинальный БАБ в низкой дозе; 3 — оригинальный БАБ в оптимальной дозе; $p > 0,05$. В группе осложнённого течения ИБС генерики БАБ принимали 19 больных (38%), оригинальные БАБ в низкой дозе 21 больной (42%), оригинальные БАБ в оптимальной дозе 10 больных (20%). В группе неосложнённого течения ИБС генерики БАБ принимали 48 больных (31,5%), оригинальные БАБ в низкой дозе 66 больных (43,5%), оригинальные БАБ в оптимальной дозе 38 больных (25%); $p > 0,05$.

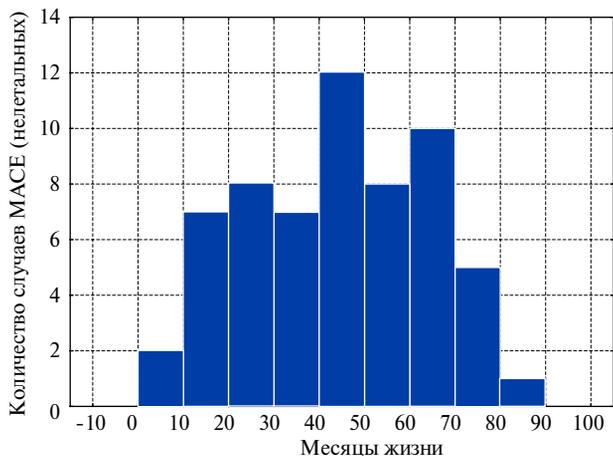


Рис. 15. Распределение числа МАСЕ (кроме летальных) на протяжении всего периода наблюдения исследуемых больных с ИБС. Медиана времени возникновения МАСЕ составляет 47 [27,5; 62,5] мес.

мание на волнообразный характер расхождения кривых: начальное расхождение кривых после 1 года лечения, сменяется их слиянием вплоть до конца 4 года наблюдения. Подобная динамика возможна при неравномерном лечении, когда периоды оптимальной терапии сменяются периодами снижения дозировок или полной отменой препаратов.

На рисунке 15 представлены данные о наибольшем количестве (пике) МАСЕ (кроме летальных случаев) в течение всего наблюдения.

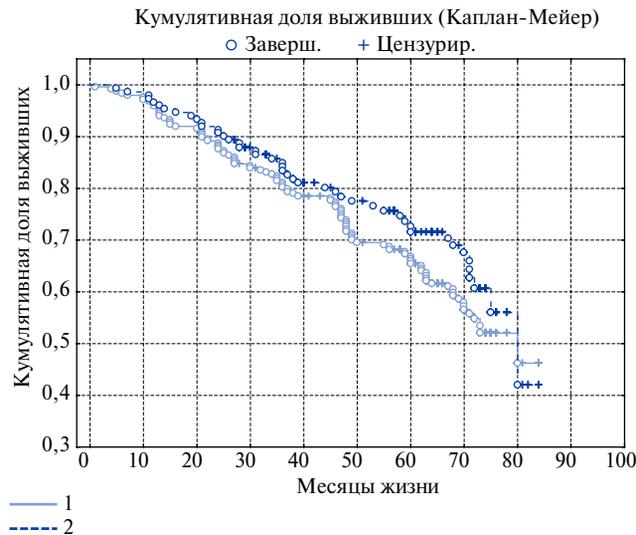


Рис. 16. Кривые Каплана-Майера, показывающие долю больных без МАСЕ с различной хирургической тактикой.

Примечание: 1 — без ЧКВ; 2 — с ЧКВ; $p > 0,05$. В группе осложнённого течения ИБС было 46 процедур ЧКВ (30,5%). В группе неосложнённого течения ИБС имело место 105 случаев ЧКВ (42,2%). Хи-квадрат=5,5; $p < 0,05$.

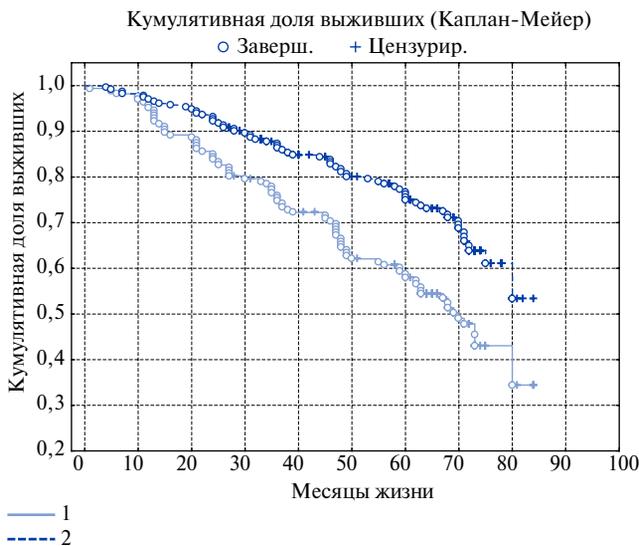


Рис. 17. Кривые Каплана-Майера, показывающие долю больных без МАСЕ в зависимости от проведения КАГ.

Примечание: 1 — без КАГ; 2 — с КАГ; $p < 0,001$. В группе осложнённого течения ИБС выполнено 69 КАГ (45,7%). В группе неосложнённого течения ИБС выполнено 164 КАГ (65,9%). Хи-квадрат=15,7; $p < 0,0001$.

Таким образом, в начале 2 года наблюдения эффективность вторичной профилактики снижается, что приводит к увеличению числа МАСЕ. Пик количества осложнений (кроме летальных) приходится на конец 4 года. Не исключено, что с увеличением числа МАСЕ (нелетальных) растёт интенсивность лекарственной терапии. Последнее обстоятельство, возможно, способствует увеличению эффективности профилактической роли медикаментозной терапии, приводя к расхождению кривых выживаемости (рис. 14).

Согласно рекомендациям ЕОК всем больным с ОКС рассчитывался риск летальных осложнений (GRACE2 и TIMI), на основании которого определялись показания для интервенционного лечения. Всего проведено 229 КАГ (57,2% из всех больных с ОКС). По результатам, выявлено 204 больных со значимыми стенозами коронарных артерий (КА). ЧКВ проведено 151 (74,0% из них). Оставшиеся 53 (26%) случая — значимые одно, двух и трёхсосудистые поражения КА, которым по техническим причинам не удалось провести реваскуляризацию. В таких случаях при выписке рекомендовалась реваскуляризация в федеральном центре. 25 больных имели незначимые стенозы КА или их отсутствие (2 больных). В данном случае реваскуляризация не показана.

На рисунке 16 изображены кривые выживаемости больных без МАСЕ в зависимости от хирургической тактики лечения.

Как можно видеть, имеет место тенденция в снижении числа МАСЕ после ЧКВ.

При анализе влияния на риск возникновения МАСЕ факта проведения КАГ (рис. 17) выявлено статистически значимое отличие.

Как видно из рисунка, выживаемость без сердечно-сосудистых событий значимо увеличивается после процедуры КАГ.

Обсуждение

В исследовании приняли участие 78% больных низкого риска ОКС. Несмотря на это, летальность в течение 7 лет составила 22,5%. Общее количество сердечно-сосудистых событий — 37,7%. В сравнении, смертность в течение 5 лет по данным регистра GRACE составила 20% (при исходно более высоком риске больных ОКС) [1]. Причина столь высоких отрицательных показателей нашего исследования может заключаться в неудовлетворительной вторичной профилактике коронарной болезни после перенесенного ОКС. С одной стороны, мы видим, что эффекты влияния основных классов препаратов соответствуют общепринятым концепциям. Дельта% липидов крови, ЧСС и САД в группе больных без МАСЕ демонстрируют позитивную динамику. С другой стороны, в результате длительного наблюдения не выявлено статистически значимого влияния приёма основных классов препаратов и их дозировок на выживаемость больных без МАСЕ после перенесенного ОКС. При изучении влияния статинов получено парадоксальное негативное влияние на прогноз. Данные обстоятельства можно объяснить неоптимальным использованием препаратов. Кроме банального незнания рекомендаций немалую роль играет неверное толкование основного принципа врачевания — “поп посеге”, ради которого врачи назначают минимально возможные дозы препаратов. Вместо терапии мы получаем иллю-

зию лечения. Ведь просто назначить препарат из рекомендованной группы без учёта дозировки не гарантирует эффективность лечения.

Парадоксальная реакция на приём препаратов выявлена только при приёме статинов. Причина в бытующем мнении о “токсичности” статинов. В стационаре и при выписке на амбулаторный приём всем больным назначается полнодозовая лечебная и профилактическая терапия статинами (аторвастатин 40 мг или розувастатин 10–20 мг). Часть больных, как правило, молодого возраста, асимптомных, самостоятельно беспричинно отменяют назначенные препараты. Большей части больных терапевтами амбулаторного звена на основании контроля общего холестерина в течение года доза статина снижается вдвое. Замечено, что первоначальная дозировка аторвастатина 40 мг спустя 1–2 года снижается до значений <20 мг. При этом, контролируется лишь величина общего холестерина (результат перепроверки анализов в разных лабораториях может сильно отличаться). Некоторые больные отменяют терапию статинами по причине появления побочных эффектов: тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, мышечная слабость и миалгии. Лабораторный контроль, обосновывающий отмену препаратов, как правило, не проводится. Таким образом через 1–2 года после ОКС число больных, принимающих статины, и дозировка препарата снижаются. На данный период времени приходится отмена клопидогреля (согласно рекомендации ЕОК). Поэтому к 2–4 годам наблюдения количество МАСЕ возрастает. У пациентов, перенесших повторные эпизоды ОКС, терапия статинами возобновляется в прежних дозах. При повторном осмотре статины принимают 69% больных и в средней дозе (в пересчёте на аторвастатин) $26,1 \pm 2,8$ мг. Следовательно, увеличенная частота использования и дозировка статинов являются следствием неблагоприятного течения ИБС и не оказывают должного профилактического влияния. Можно сказать, что интенсивность терапии определяется тяжестью болезни.

Доказательством неравномерного приёма препаратов в течение периода наблюдения может быть расхождение кривых выживаемости без МАСЕ через 4 года от эпизода ОКС. Указанный период соответствует пику больших ССО (исключая летальные случаи), что влечёт за собой увеличение приёма препаратов и положительную динамику выживаемости. Подобная зависимость выявлена для БАБ и иАПФ/АРА.

Малая эффективность терапии заключается не только в низких дозах препаратов. При сравнении полных (рекомендованных) доз препаратов с низкими или даже с отсутствием терапии, значимого влияния на выживаемость больных без МАСЕ максимальных (полных) дозировок не выявлено. Причина, как нам кажется, в низкой эффективности самих препаратов. Генерические препараты могут не ока-

зывать столь же значимый эффект, как и оригинальные. Причина выявленного “парадоксального” эффекта статинов может быть объяснена не только низкими дозами препаратов, но и высокой частотой применения генериков. Проблема дешёвых и, вероятно, низкоэффективных генерических препаратов кроется не только в области фармакологии, но затрагивает и социально-экономические аспекты жизни общества, а потому не может быть решена только вводом в строй очередных рекомендаций. Нужно законодательно, лучше на надгосударственном уровне, создать реестр всех генерических препаратов с указанием коэффициента эквивалентности к оригинальному препарату.

Причина низкой прогностической значимости ЧКВ и статистически значимого влияния КАГ в снижении риска МАСЕ заключается в довольно большом проценте больных (26%), у которых при КАГ верифицированы одно, двух и трёхсосудистые поражения КА, а проведение ЧКВ было невозможно по разным техническим причинам. В таком случае, в рекомендациях при выписке указывается необходимость проведения реваскуляризации в федеральном центре. Вероятно, случаи реваскуляризации в федеральном центре (ЧКВ или КШ) в совокупности с оптимизацией вторичной медикаментозной профилактики статистически значимо отклоняют кривую выживаемости после КАГ (особенно, 4 год наблюдения). Следовательно, учитывая все случаи отсроченной реваскуляризации, можно говорить, что ЧКВ статистиче-

ски значимо влияет на выживаемость без МАСЕ. Можно предполагать, что наиболее значимый профилактический эффект достигается в снижении вероятности именно летальных исходов. Случаи КАГ без значимых стенозов КА также могут оказать влияние на выживаемость больных без МАСЕ, снизив количество необоснованно диагностированных нестабильных стенокардий. При повторной госпитализации пациента с предварительным диагнозом ОКС, у которого в анамнезе выполнена КАГ без признаков значимых стенозов КА, врач начинает поиск других причин болей в грудной клетке. Диагноз нестабильной стенокардии может быть отвергнут. Следовательно, выполненная ранее КАГ уменьшает количество необоснованных диагнозов ОКС.

Заключение

Сочетание трёх факторов фармакологического лечения: низкая доза ($26,1 \pm 2,8$ мг по аторвастатину), неравномерный прерывистый приём и частое использование генерических препаратов (97,6% по статинам), присутствуя в разных соотношениях, могут объяснить низкую эффективность вторичной профилактики ИБС. Вклад хирургического лечения в снижение ССО тем ниже, чем больше значимых остаточных стенозов коронарных артерий.

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

Литература/References

- Alnasser SMA, Huang W, Gore JM, et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am J Med.* 2015;128 (7):766-75. doi:10.1016/j.amjmed.2014.12.007.
- Boytsov SA, Samorodskaya IV. High cardiovascular mortality in Russia: are approaches to coding causes of death adequate? *Kardiologiya.* 2015;55 (1):47-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Высокая сердечно-сосудистая смертность в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти? *Кардиология.* 2015;55(1):47-51. doi:10.18565/cardio.2015.1.47-51.
- Boytsov SA, Zairatyants OV, Andreev EM, et al. Comparison of mortality rates from coronary heart disease among men and women over 50 years in Russia and the United States. *Russ J Cardiol.* 2017;6:100-7. (In Russ.) Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М. и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал.* 2017;6:100-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017;136:1908-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.
- Hammer Y, Iakobishvili Z, Hasdai D, et al. Guideline-Recommended Therapies and Clinical Outcomes According to the Risk for Recurrent Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association.* 2018;7:1-8. doi:10.1161/JAHA.118.009885.
- Luepker RV. Falling Coronary Heart Disease Rates A Better Explanation? *Circulation.* 2016;133:8-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019862.
- Biswas S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, et al. Impact of Socioeconomic Status on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2019;12:1-10. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004979.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(12):1350-69. doi:10.1161/cir.000000000000019.
- Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2017;10:1-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
- Gilyarevskiy RS, Goldshmid MV, Sinitsin II. The role of cross-studies in assessing the effectiveness of drugs for the treatment of patients with heart disease. *CONSILIUM MEDICUM.* 2014;10:95-8. (In Russ.) Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Синицина И.И. Роль перекрестных исследований в оценке эффективности препаратов для лечения больных с заболеваниями сердца. *CONSILIUM MEDICUM.* 2014;10:95-8. <http://con-med.elpub.ru/jour/article/viewFile/447/445>.
- Maksimov ML, Ermolaeva AS. Original bisoprolol and generics. Can you blindly trust generic drugs? *Russian Medical Journal.* 2016;12:749-52. (In Russ.) Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам? *Российский медицинский журнал.* 2016;12:749-52. <https://www.rmj.ru/archive/meditsinskoe-obozrenie-12-2016>.

Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома

Эрлих А. Д.

Цель. Создание прогностической шкалы для оценки риска смерти через 6 мес. после выписки из стационара у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы. На основе результатов российского регистра ОКС РЕКОРД-3, у пациентов, выписанных живыми из стационара с известными исходами через 6 мес. от начала ОКС (n=1433), путём выполнения многофакторного регрессионного анализа были определены независимые предикторы смерти за 6 мес. после ОКС.

Результаты. В ходе анализа были получены следующие предикторы: неназначение аспирина при выписке из стационара (отношение шансов (ОШ) 5,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3-15,0; $p < 0,0001$), новая сердечная недостаточность, отёк лёгких или шок, развившиеся в стационаре (ОШ 5,7; 95% ДИ 2,6-12,7; $p < 0,0001$), возраст ≥ 75 лет (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,7-10,6; $p < 0,0001$), неназначение бета-блокатора при выписке (ОШ 5,0; 95% ДИ 2,3-10,8; $p < 0,0001$), невыполнение срочного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в стационаре (первичное ЧКВ при ОКС с подъёмом ST или ЧКВ в первые 72 ч при ОКС без подъёма ST) (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,6-9,8; $p = 0,004$), исходный креатинин сыворотки ≥ 100 мкмоль/л (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,6-6,1; $p = 0,001$), индекс массы тела < 30 кг/м² (ОШ 2,8; 1,2-6,3; $p = 0,0014$). Каждому из них был присвоен 1 балл, и каждый из них стал компонентом шкалы РЕКОРД-6, оценивающей вероятность наступления смерти через 6 мес. от выписки из стационара после ОКС. Значения прогностических чувствительности и специфичности для новой шкалы составило 73,3% (95% ДИ 60,1-83,5) и 71,4% (95% ДИ 68,9-73,7), соответственно, а прогностическая точность, оцененная как площадь под ROC-кривой — 0,931 (95% ДИ 0,897-0,964). "Отрезной точкой" шкалы РЕКОРД-6 было определено значение 3 балла, обладавшее лучшим соотношением прогностической чувствительности и специфичности. Частота смерти через 6 мес. при значении < 3 баллов составила 1,6%, а при значении ≥ 3 баллов — 10,1% (относительный риск (RR) 0,16; 95% ДИ 0,09-0,28; $p < 0,0001$), а частота смерти через 12 мес. — 7,8% и 22,5%, соответственно (RR 0,35; 95% ДИ 0,25-0,49; $p < 0,0001$). Сравнение шкалы РЕКОРД-6 с хорошо известной шкалой

GRACE для 6-месячной смертности показало, что прогностическое значение шкалы РЕКОРД-6 было по крайней мере не хуже.

Заключение. Новая прогностическая шкала РЕКОРД-6 является точным и простым прогностическим инструментом в отношении для смертельных исходов, развившихся через 6 мес. от ОКС после выписки из стационара. По своей прогностической точности шкала РЕКОРД-6 не уступает шкале GRACE.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, прогностическая шкала, 6 месяцев, РЕКОРД, GRACE, отдалённые исходы, смерть.

Отношения и деятельность: нет.

Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия.

Эрлих А. Д. — д.м.н., зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-0607-2673.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey.erlikh@gmail.com

ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, ИМ — инфаркт миокарда.

Рукопись получена 07.07.2019

Рецензия получена 24.09.2019

Принята к публикации 27.10.2019



Для цитирования: Эрлих А. Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3416.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3416

Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome

Erlikh A. D.

Aim. To create a prediction score for assessing the mortality risk 6 months after hospitalization with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. Based on the results of ACS RECORD-3 register (Russia), we determined independent mortality predictors 6 months after ACS by performing multivariate regression analysis in patients discharged alive from the hospital with known outcomes.

Results. The following predictors were obtained during the analysis: non-prescription of aspirin at discharge (odds ratio (OR) 5,8; 95% confidence interval (CI) 2,3-15,0; $p < 0,0001$), newly diagnosed heart failure, pulmonary edema or shock in a hospital (OR 5,7; 95% CI 2,6-12,7; $p < 0,0001$), age ≥ 75 years (OR 5,3; 95% CI 2,7-10,6; $p < 0,0001$), non-prescription of beta-blockers at discharge (OR 5,0; 95% CI 2,3-10,8; $p < 0,0001$), in-hospital management without immediate percutaneous coronary intervention (PCI) (primary PCI during ST-segment elevation ACS or PCI during the first 72 hours with non-ST-segment elevation ACS) (OR 3,9; 95% CI 1,6-9,8; $p = 0,004$), the initial serum creatinine ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ (OR 3,1; 95% CI 1,6-6,1; $p = 0,001$), body mass index < 30 kg/m² (OR 2,8; 1,2-6,3; $p = 0,014$). Each of them was evaluated at one point and was a component of the RECORD-6 score. Prediction

sensitivity and specificity for the new score were 73,3% (95% CI 60,1-83,5) and 71,4% (95% CI 68,9-73,7), respectively; prediction accuracy, estimated as the area under the ROC curve was 0,931 (95% CI 0,897-0,964). The cut-off point was considered 3 points, which had the best ratio of prediction sensitivity and specificity. The mortality after 6 months with a value of < 3 points was 1,6%, and with a value of ≥ 3 points — 10,1% (relative risk (RR) 0,16; 95% CI 0,09-0,28; $p < 0,0001$), and the mortality after 12 months was 7,8% and 22,5%, respectively (RR 0,35; 95% CI 0,25-0,49; $p < 0,0001$). Relative to the GRACE risk score for 6-month mortality showed that the prediction value of the RECORD-6 score was at least no worse.

Conclusion. The novel RECORD-6 risk score is an accurate and simple prediction tool for assessing the mortality risk 6 months after discharge from the hospital. The prediction accuracy of the RECORD-6 risk score is not lower the GRACE risk score.

Key words: acute coronary syndrome, prediction score, 6 months, RECORD, GRACE, long-term outcomes, death.

Relationships and Activities: not.

N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

Eriikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673.

Received: 07.07.2019 Revision Received: 24.09.2019 Accepted: 27.10.2019

For citation: Eriikh A. D. Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3416. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3416

Определение прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является важной и неотъемлемой частью всего лечебного процесса. С учётом наличия множества факторов, влияющих на прогноз, и их “веса”, на практике для прогноза нередко используется оценка значений специальных прогностических шкал, объединяющих в себе несколько значимых прогностических факторов. При ОКС, например, наиболее часто используется определение шкалы GRACE, а также шкалы TIMI. Современные клинические руководства предлагают использовать оценку шкал PRECISE-DAPT и DAPT для определения геморрагического риска и определения длительности двойной антитромбоцитарной терапии [1].

В настоящее время крайне редко используются прогностические шкалы для оценки отдалённого риска неблагоприятных событий. Существующая разновидность шкалы GRACE, хотя и обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении смертельных исходов через 6 мес. после ОКС [2], также мало применяется на практике. При этом, важность оценки отдалённого риска, особенно, после выписки из стационара после ОКС, является очевидной, так как эта информация может быть потенциально полезной для ведения пациентов на амбулаторном этапе.

Цель настоящего анализа состояла в создании прогностической шкалы для оценки риска смерти через 6 мес. после выписки из стационара у пациентов, перенёсших ОКС.

Материал и методы

Анализ проводился на основании данных российского регистра ОКС РЕКОРД-3 — краткосрочного проспективного наблюдательного исследования, в которое включались все последовательно госпитализированные пациенты в течение 1 мес. (март-апрель 2015г, 47 стационаров из 37 городов России; n=2370). Подробная информация об особенностях проведения и основных результатах регистра РЕКОРД-3 была представлена в предыдущих публикациях [3].

Наблюдение через 6 мес. от начала ОКС проводилось в 34 участвовавших стационарах (n=2009) путём телефонных опросов. Данные о 454 пациентах получены не были. Данные 113 пациентов, умерших за время пребывания в стационаре, были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, настоящий анализ был проведён на 1433 пациентах, выписанных

живыми из стационара, у которых были известны данные о неблагоприятных событиях через 6 мес. от начала ОКС.

Параметрами новой прогностической шкалы стали независимые предикторы смертельных исходов, развившихся за 6 мес. от начала ОКС после выписки из стационара.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 22. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 с коррекцией непрерывности по Йейтсу. Для выявления факторов, связанных со смертельными исходами, развившимися после выписки из стационара через 6 мес. от начала ОКС, выполнялся пошаговый многофакторный регрессионный анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включали в многофакторный регрессионный анализ в том случае, если они были связаны с исходом с уровнем значимости $p < 0,1$. Расчёт относительного риска проводился с использованием онлайн калькулятора на веб-сайте www.medstatistic.ru. Сравнение предсказуемой значимости прогностических шкал проводилось путем сравнения площадей под характеристическими (ROC) кривыми для каждой из них проведением теста McNeil (www.vassarstats.net/roc_comp.html).

Результаты

Результаты многофакторного регрессионного анализа. По данным однофакторного регрессионного анализа более 50 анамнестических, лабораторных, клинических, факторов, а также факторов, связанных с особенностями лечения и исходами за время госпитализации, продемонстрировали связь с развитием смертельных исходов через 6 мес. после ОКС, и были включены в многофакторный регрессионный анализ. Независимые предикторы смерти через 6 мес., выявленные по результатам многофакторного анализа, представлены в таблице 1.

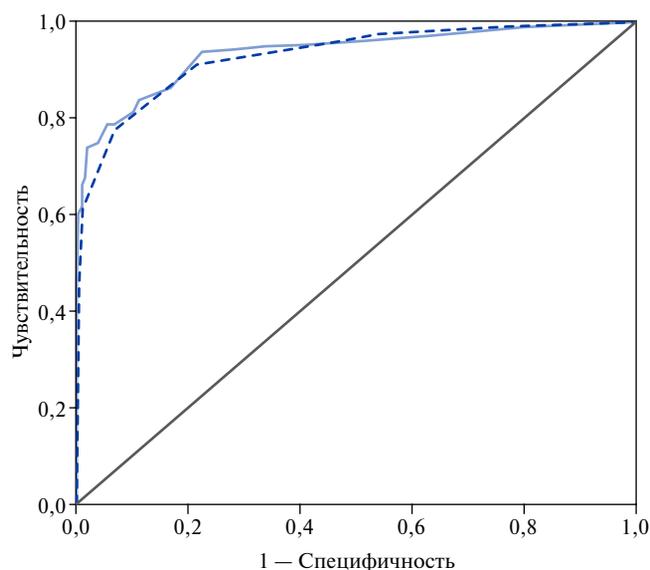
Формирование прогностической шкалы. Формирование прогностической шкалы проводилось двумя довольно похожими способами. По одному из них, каждому выявленному в многофакторном регрессионном анализе фактору присваивалось значение, равное его усреднённому значению отношения шансов (т.е. прогностическому “весу”). Таким образом, получилась шкала с минимальным значением 0 баллов и с максимальным значением 32 балла (“более сложная шкала”). По другому способу, каждому фак-

Таблица 1

**Независимые предикторы смертельных исходов,
развившихся после выписки из стационара за 6 месяцев от начала ОКС**

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Не назначен аспирин при выписке	5,883	2,302-15,035	<0,0001
Новая сердечная недостаточность, отёк лёгких, кардиогенный шок, развившиеся в стационаре	5,734	2,585-12,717	<0,0001
Возраст 75 лет и выше	5,328	2,697-10,597	<0,0001
Не назначен бета-блокатор при выписке	4,984	2,297-10,815	<0,001
Не было срочного ЧКВ (первичного ЧКВ при ОКС с подъёмом ST или ЧКВ в первые 72 ч при ОКС без подъёма ST)	3,902	1,559-9,770	0,004
Креатинин сыворотки при поступлении в стационар 100 мкмоль/л и выше	3,091	1,555-6,144	0,001
Индекс массы тела <30 кг/м ²	2,788	1,236-6,292	0,014

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



— Более сложная шкала
 - - - Более простая шкала
 — Значение абсолютно неинформативного теста

Рис. 1. ROC-кривые для более сложного и более простого вариантов новой прогностической шкалы.

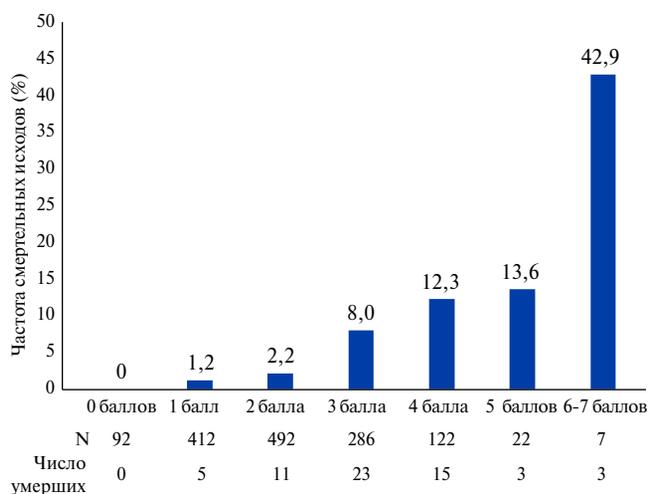


Рис. 2. Связь значений по шкале РЕКОРД-6 со смертельными исходами за 6 месяцев от начала ОКС.

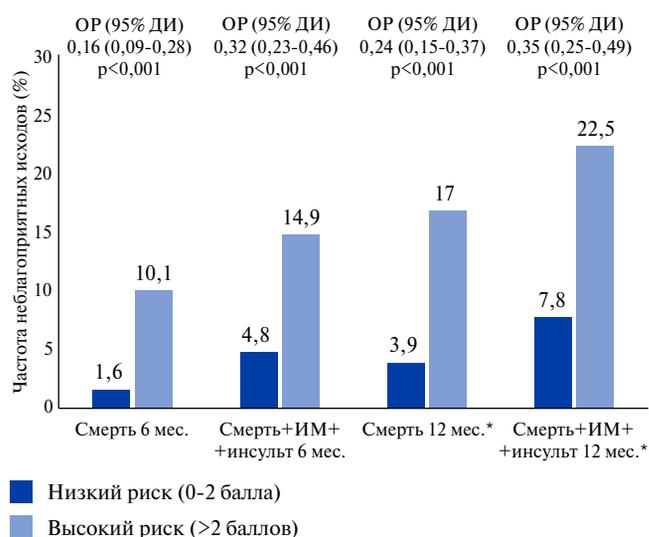


Рис. 3. Частота отдаленных неблагоприятных событий у пациентов с низким и высоким риском по шкале РЕКОРД-6.

Примечание: * — у пациентов с известными исходами через 12 месяцев (n=966).

Сокращения: ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда.

тору присваивалось значение в 1 балл и таким образом получилась шкала с минимальным значением 0, а максимальным значением — 7 баллов (“более простая шкала”). Сравнение прогностической ценности каждой из полученных шкал проводилось с помощью ROC-кривой. Площадь под ROC-кривой для “более сложной шкалы” составила 0,935 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,900-0,970), а для “более простой шкалы” — 0,931 (95% ДИ 0,897-0,964) (рис. 1). Статистическое различие между значениями площадей под ROC-кривыми для обеих шкал было незначимо. Для “более сложной шкалы” прогностическая чувствительность составила 78,3% (95% ДИ 65,5-87,5), а специфичность — 57,6% (95% ДИ 54,9-60,2). Для “более простой шкалы” прогностическая чувствительность составила 73,3% (95% ДИ 60,1-83,5), а специфичность — 71,4% (95% ДИ 68,9-73,7).

Таблица 2

Факторы и их значения для новой прогностической шкалы “РЕКОРД-6”

	Фактор	Значения
Данные при поступлении или близкие к поступлению	Индекс массы тела <30 кг/м ²	1 балл
	Возраст ≥75 лет	1 балл
	Креатинин сыворотки при поступлении в стационар ≥100 мкмоль/л	1 балл
События за время госпитализации	Не было срочного ЧКВ (первичного ЧКВ при ОКС с подъёмом ST или ЧКВ в первые 72 ч при ОКС без подъёма ST)	1 балл
	Новая сердечная недостаточность, отёк лёгких, кардиогенный шок, развившиеся в стационаре	1 балл
Назначения при выписке	Не назначен бета-блокатор при выписке	1 балл
	Не назначен аспирин при выписке	1 балл
Итого максимальное значение		7 баллов

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Значение площадей по ROC-кривыми для прогностического значений шкалы РЕКОРД-6 и GRACE для 6-месячной смертности

	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	p
Все пациенты			
РЕКОРД-6	0,872	0,847-0,909	0,47
GRACE для смерти за 6 мес.	0,832	0,796-0,868	
Пациенты с ОКС без подъёмов ST			
РЕКОРД-6	0,822	0,770-0,874	0,70
GRACE для смерти за 6 мес.	0,795	0,738-0,852	
Пациенты с ОКС с подъёмами ST			
РЕКОРД-6	0,931	0,897-0,964	0,46
GRACE для смерти за 6 мес.	0,865	0,822-0,907	

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таким образом, учитывая отсутствие значимого различия в значениях площади под ROC-кривыми более сложного и более простого варианта прогностической шкалы, схожее соотношение показателей чувствительности и специфичности, а также учитывая несомненную простоту в расчётах, было решено новой прогностической шкалой считать её более простой вариант, при котором каждый фактор оценивается в один балл (табл. 2).

Оценка прогностического значения прогностической шкалы “РЕКОРД-6”. Доли умерших через 6 мес. пациентов в зависимости от количества баллов новой прогностической шкалы РЕКОРД-6 представлены на рисунке 2. Можно видеть, что с увеличением баллов частота смертельных прогрессивно возрастала.

Отрезной точкой для шкалы РЕКОРД-6, определяющей значение низкого и высокого риска смерти через 6 мес., было выбрано её значение “3 балла”, которое согласно анализу ROC-кривой характеризовалось наилучшим соотношением прогностических чувствительности и специфичности. Таким образом, наличие <3 баллов указывает на низкий риск отдалённых неблагоприятных событий, а значение ≥3

баллов — на высокий риск. Частота неблагоприятных событий у пациентов с высоким и низким риском по шкале РЕКОРД-6 представлена на рисунке 3.

Можно видеть, что высокий риск по шкале РЕКОРД-6 был связан со значительно большей частотой развития смертельных исходов через 6 и 12 мес. после выписки из стационара, а также развития за эти же сроки суммы серьёзных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда или инсульт).

На рисунке 4 и в таблице 3 представлено сравнение прогностического значения шкалы РЕКОРД-6 и шкалы GRACE для смертельных исходов через 6 мес., выраженного в значении площади под ROC-кривой. Обращает внимание, что площадь под ROC-кривой хотя и была визуально больше для шкалы РЕКОРД-6 по сравнению со шкалой GRACE (особенно при ОКС с подъёмами ST), это различие не было статистически значимым.

Обсуждение

Выполнение настоящего анализа, основанного на результатах российского регистра ОКС РЕКОРД-3, было продиктовано, во-первых, очевидной важностью

оценки риска отдалённых неблагоприятных событий после ОКС, во-вторых, крайне редким использованием для этих целей прогностических шкал (даже таких точных и хорошо валидированных, как шкала GRACE) [4, 5], а в-третьих, имеющимся опытом создания прогностической шкалы РЕКОРД [6]. Последняя, сформированная на основе результатов одноимённого регистра, не только показала хорошую точность в отношении развития госпитальных неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, но и теоретически могла бы быть использована для более прицельного отбора пациентов с ОКС без подъёмов ST на проведение инвазивных коронарных процедур.

Основная идея для создания представленной в настоящей работе новой прогностической шкалы состояла в том, чтобы оценить отдалённый прогноз у пациентов с ОКС, которые пережили госпитальный этап лечения. Выведение из анализа пациентов, умерших вскоре после начала ОКС, позволило нивелировать значение факторов особенно плохого прогноза, связанных с исходами в ранние сроки заболевания. Новая шкала была разработана по стандартной методике, в рамках которой были выявлены независимые предикторы развития неблагоприятного исхода (в этом случае — это очень “жёсткая” конечная точка, смерть через 6 мес. начала ОКС), ставшие компонентами шкалы. Как и в случае со шкалой РЕКОРД, было проведено сравнение двух видов новой шкалы: более сложной, в которой “вес” каждого фактора определялся его значением отношения шансов, и более простой, в которой каждый фактор имел равный “вес”. Так как более простой вариант не уступал сложному по прогностической чувствительности и специфичности, для использования в качестве новой шкалы РЕКОРД-6 был выбран именно он. Таким образом, новая шкала включает в себя 7 самых разных факторов: пожилой возраст, повышенный уровень креатинина, отсутствие срочного ЧКВ, неназначение при выписке аспирина или бета-адреноблокатора, ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$, развитие в стационаре сердечной недостаточности, шока, отёка лёгких.

Кажется, что нет необходимости подробно обсуждать отдельное прогностическое значение каждого из этих факторов, особенно, с учётом того, что их совокупность, то есть, прогностическая шкала РЕКОРД-6, показала очень высокую прогностическую точность, и в ROC-анализе значение площади под кривой составило 0,931. Более того, с помощью ROC-анализа была определена “отрезная точка”, разделяющая показатель шкалы РЕКОРД-6 на низкий и высокий риск — 3 балла. Использование этой “отрезной точки” имело высокую точность не только для предсказания смерти через 6 мес., но также смерти через 12 мес., и суммы событий (смерть от любых причин, инфаркт миокарда и инсульт) через 6 и 12 мес.

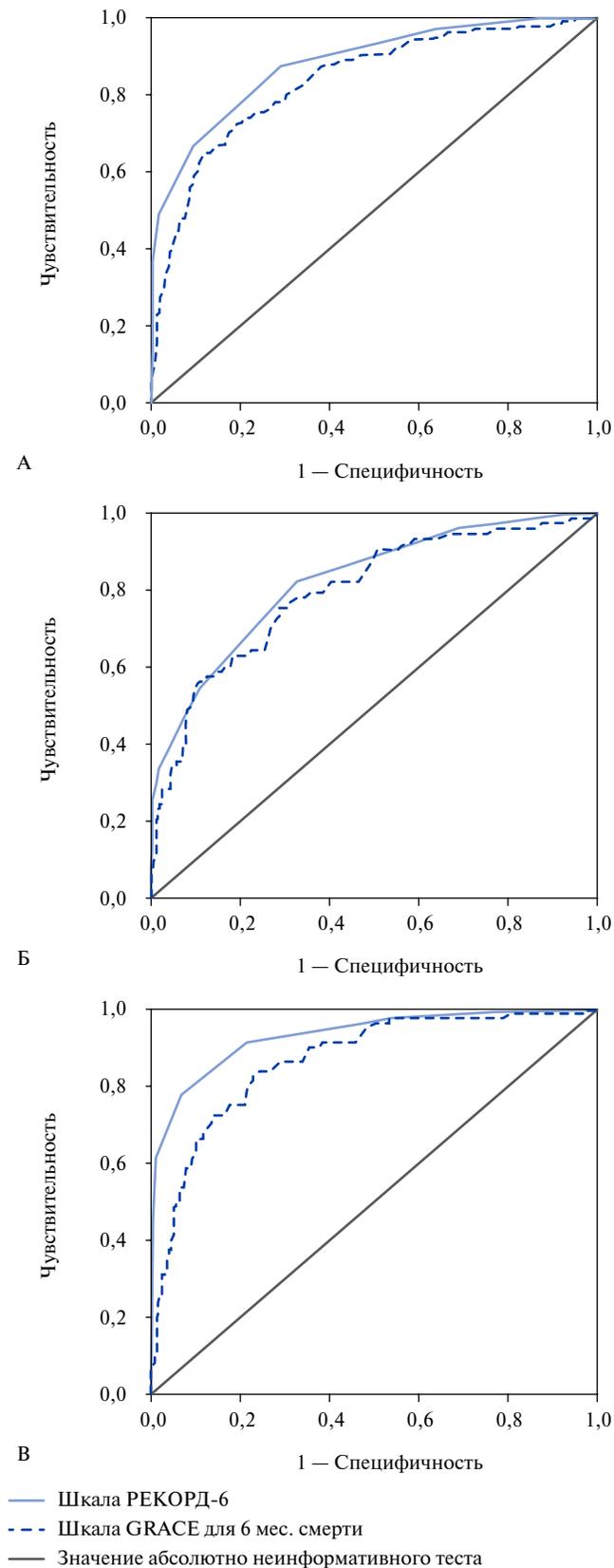


Рис. 4 (А, Б, В). ROC-кривые для шкалы РЕКОРД-6 и шкалы GRACE для 6-месячной смертности в отношении смертельных исходов через 6 месяцев от начала ОКС для всех пациентов (А), пациентов с ОКС без подъёмов ST (Б) и ОКС с подъёмами ST (В).

Для оценки значимости шкалы РЕКОРД-6, её сравнили со шкалой GRACE (с той её разновидностью, которая разработана для предсказания случаев смерти через 6 мес. от начала ОКС). Сравнение шкал РЕКОРД-6 и GRACE, проведённое путём сопоставления площадей ROC-кривых, хотя и показало численное преимущество шкалы РЕКОРД-6, не проявлялось статистически значимым различием. Обращает на себя внимание, что наибольшим визуальным преимуществом шкалы РЕКОРД-6 над шкалой GRACE было среди пациентов с ОКС с подъёмом ST. Нужно отметить, что в оригинальной группе пациентов регистра GRACE, в которой была сформирована одноимённая шкала для предсказания 6-месячной смерти, её точность, определённая как площадь под ROC-кривой, составила 0,81 [2], что довольно точно совпадает с этим же значением для шкалы GRACE в регистре РЕКОРД-3 — 0,795. Это может косвенно указывать на то, что группа пациентов в регистре РЕКОРД-3 является достаточно типичной и характерной в целом для популяции пациентов с ОКС. Видимо, поэтому новая шкала РЕКОРД-6, которая как минимум не хуже шкалы GRACE, может быть использована в клинической практике.

Ограничения исследования. У представленного анализа есть следующие ограничения:

- 1) Выполнение анализа с целью создания новой прогностической шкалы не было первичной целью проведения регистра ОКС РЕКОРД-3;
- 2) Полученные результаты требуют валидации на других независимых когортах пациентов с ОКС;
- 3) Для использования шкалы РЕКОРД-6 в клинической практике требуются дополнительные ис-

следования и валидация её на других когортах пациентов с ОКС.

Заключение

1) На основе данных российского регистра ОКС РЕКОРД-3 создана новая шкала, предсказывающая риск развития смерти от любых причин после выписки из стационара через 6 мес. от начала ОКС;

2) Новая шкала — РЕКОРД-6 — включает в себя 7 компонентов (независимых предикторов смерти через 6 мес. от ОКС): 1) индекс массы тела $<30 \text{ кг/м}^2$, 2) возраст ≥ 75 лет, 3) креатинин сыворотки при поступлении в стационар $\geq 100 \text{ мкмоль/л}$, 4) отсутствие срочного ЧКВ во время ОКС (первичное ЧКВ при ОКС с подъёмами ST или ЧКВ в первые 72 ч при ОКС без подъёмов ST), 5) развитие в стационаре новой сердечной недостаточности, отёка лёгких, шока, 6) неназначение при выписке аспирина и 7) неназначение при выписке бета-адреноблокатора;

3) В отношении предсказания смертельных исходов через 6 мес. шкала РЕКОРД-6 не уступает шкале GRACE;

4) Полученный в ходе анализа разделительный уровень шкалы РЕКОРД-6 — 3 балла — позволяет с высокой точностью разделить пациентов с высоким и низким риском смерти через 6 и 12 мес., а также суммы событий смерть, инфаркт миокарда и инсульт через 6 и 12 мес. от начала ОКС.

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

Литература/References

1. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
2. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55.
3. Erikh AD, Gratsiansky NA. Russian Registry of Acute Coronary Syndrome RECORD-3. Characteristics of patients and treatment by discharge from the hospital. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение по выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16-24.
4. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al.; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33. doi:10.1001/jama.291.22.2727.
5. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE Risk Score for Predicting Death Within 6 Months of Follow-Up in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:640-8. doi:10.1016/S1885-5857(10)70138-9.
6. Erikh AD. A scale for early assessment of risk of death and death and myocardial infarction during initial hospitalization of patients with acute coronary syndrome (Based on data from the RECORD registry. *Kardiologiya*. 2010;10:11-6. (In Russ.) Эрлих А. Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД). *Кардиология*. 2010;10:11-6.

Деформация миокарда при инфаркте правого желудочка и тромбоэмболии легочной артерии

Мазур Е. С.¹, Мазур В. В.¹, Рабинович Р. М.², Мясников К. С.², Орлов Ю. А.¹

Цель. Изучить возможность использования показателей продольной систолической деформации миокарда правого желудочка (ПЖ) для дифференциальной диагностики инфаркта ПЖ (ИМПЖ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. В исследование включено 83 пациента, находившихся на лечении в отделении кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии с ИМПЖ или ТЭЛА с декабря 2017г по май 2019г. Изучение продольной систолической деформации (стрейна) ПЖ в режиме двухмерного отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle tracking) проведено 30 больным ИМПЖ (1-я группа), 15 больным ТЭЛА высокого риска (2-я группа) и 38 больным ТЭЛА промежуточного риска (3-я группа).

Результаты. Средние величины глобального стрейна ПЖ у больных 1-й и 2-й группы не различались ($12,8 \pm 2,69$ и $12,0 \pm 2,56\%$) и были достоверно ниже, чем у больных 3-й группы ($15,9 \pm 3,03\%$). При этом отношение стрейна межжелудочковой перегородки (МЖП) к стрейну свободной стенки ПЖ (ССПЖ) в 1-й группе ($1,04 \pm 0,43$) в среднем было достоверно ниже, чем во 2-й ($1,61 \pm 0,52$) и 3-й ($1,29 \pm 0,38$). Отношение стрейна базального сегмента СПЖ к стрейну апикального сегмента у больных 1-й группы ($0,60 \pm 0,37$) также было достоверно ниже, чем у больных 2-й ($1,69 \pm 1,57$) и 3-й ($1,67 \pm 1,33$) группы.

Заключение. При ИМПЖ отмечается сопоставимое снижение продольного стрейна СПЖ и МЖП, причем стрейн базальных сегментов снижается в большей мере, чем апикальных. При ТЭЛА снижение стрейна СПЖ более выражено, чем снижение стрейна МЖП, а снижение стрейна апикальных сегментов более выражено, чем базальных. Указанные различия могут быть использованы для дифференциальной диагностики ИМПЖ и ТЭЛА.

Ключевые слова: деформация миокарда правого желудочка, инфаркт правого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь; ²ГБУЗ Областная клиническая больница Тверской области, Тверь, Россия.

Мазур Е. С.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-8879-3791, Мазур В. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4818-434X, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. отделением кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Мясников К. С. — врач отделения кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-0784-5845, Орлов Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0001-9114-0436.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mazur-tver@mail.ru

Б/А — отношение стрейна базального сегмента к стрейну апикального сегмента, ИМПЖ — инфаркт миокарда правого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПКА — правая коронарная артерия, СПЖ — свободная стенка правого желудочка, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, TAPSE — амплитуда систолического смещения кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 30.01.2020

Рецензия получена 14.02.2020

Принята к публикации 16.02.2020



Для цитирования: Мазур Е. С., Мазур В. В., Рабинович Р. М., Мясников К. С., Орлов Ю. А. Деформация миокарда при инфаркте правого желудочка и тромбоэмболии легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3731.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3731

Cardiac strain in right ventricular myocardial infarction and pulmonary embolism

Mazur E. S.¹, Mazur V. V.¹, Rabinovich R. M.², Myasnikov K. S.², Orlov Yu. A.¹

Aim. To study the prospects of using parameters of right ventricle (RV) longitudinal strain (LS) during systole for the differential diagnosis of RV myocardial infarction (RVMI) and pulmonary embolism (PE).

Material and methods. The study included 83 patients who were hospitalized with RVMI or PE in the period from December 2017 to May 2019. The study of RV LS using the two-dimensional speckle-tracking echocardiography was carried out in 30 patients with RVMI (group 1), 15 patients with high-risk PE (group 2), and 38 patients with intermediate-risk PE (group 3).

Results. The mean values of RV global LS in patients of groups 1 and 2 did not differ ($12,8 \pm 2,69$ and $12,0 \pm 2,56\%$, respectively) and were significantly lower than in patients of group 3 ($15,9 \pm 3,03\%$). The ratio of the interventricular septum (IVS) LS to the RV free wall (FW) LS in the group 1 ($1,04 \pm 0,43$) was significantly lower than in the groups 2 ($1,61 \pm 0,52$) and 3 ($1,29 \pm 0,38$). The ratio of the LS of the RVFW basal segment to the apical segment in group 1 ($0,60 \pm 0,37$) was also significantly lower than in groups 2 ($1,69 \pm 1,57$) and 3 ($1,67 \pm 1,33$).

Conclusion. In patients with RVMI, there is a comparable decrease in the LS of the RVFW and IVS, and the LS of the basal segment decreases to a greater extent than

the apical one. In patients with PE, the decrease in the LS of the RVFW is more pronounced than in IVS, and the LS of the apical segment decreases to a greater extent than the basal one. These differences can be used for the differential diagnosis of RVMI and PE.

Key words: right ventricular strain, right ventricular myocardial infarction, pulmonary embolism.

Relationships and Activities: not.

¹Tver State Medical University, Tver; ²Regional Clinical Hospital, Tver, Russia.

Mazur E. S. ORCID: 0000-0002-8879-3791, Mazur V. V. ORCID: 0000-0003-4818-434X, Rabinovich R. M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Myasnikov K. S. ORCID: 0000-0002-0784-5845, Orlov Yu. A. ORCID: 0000-0001-9114-0436.

Received: 30.01.2020 **Revision Received:** 14.02.2020 **Accepted:** 16.02.2020

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019г [1], эхокардиографическое исследование служит методом выбора при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) как причину развития шока. Выявление признаков перегрузки правого желудочка (ПЖ) служит достаточным основанием для диагностики ТЭЛА, если проведение мультиспиральной компьютерной ангиопульмонографии невозможно. Тем не менее, в рекомендациях отмечается, что для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда ПЖ (ИМПЖ) и ТЭЛА могут потребоваться дополнительные эхокардиографические критерии.

Основанием для такой оговорки послужили результаты исследования Casazza F, et al. [2], показавших что симптом Макконела не позволяет дифференцировать вызванную перегрузкой давлением дисфункцию ПЖ от дисфункции, связанной с нарушением его кровоснабжения. Авторы отмечают, что различия в уровне давления в легочной артерии также далеко не всегда позволяют дифференцировать ИМПЖ и ТЭЛА высокого риска, поскольку в первом случае дисфункция левого желудочка может сопровождаться заметным повышением давления в малом круге, а во втором, из-за тяжелой дисфункции ПЖ давление в легочной артерии может оказаться относительно невысоким. Кроме того, при исследовании больных, находящихся в критическом состоянии, далеко не всегда удается получить качество визуализации, необходимое для точной оценки градиента давления на трикуспидальном клапане.

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение возможностей использования для дифференциальной диагностики ИМПЖ и ТЭЛА относительного нового метода ультразвукового исследования — отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle-tracking).

Цель работы — сравнить показатели продольной систолической деформации миокарда (longitudinal systolic strain) ПЖ при ИМПЖ и ТЭЛА.

Материал и методы

В исследование включено 83 пациента, находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная клиническая больница Тверской области» с декабря 2017г по май 2019г. Исследование было выполнено в соответствии со стандартом Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Исследование носило наблюдательный характер, и все больные при поступлении в стационар давали письменное информированное согласие на исполь-

зование результатов проводимых исследований в научных целях.

У 30 больных был диагностирован ИМПЖ (1-я группа), приведший к развитию шока. Критериями диагностики ИМПЖ были 1) окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) по данным коронарной ангиографии, 2) дилатация ПЖ по данным эхокардиографии, выполненной при поступлении больного в стационар (аппарат Philips CX50), 3) подъем сегмента ST в отведениях V_3R и V_4R . Всем больным с ИМПЖ было выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стента в ПКА.

Диагноз ТЭЛА был верифицирован по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии. У 15 больных ТЭЛА привела к развитию шока (ТЭЛА высокого риска, 2-я группа), у 38 пациентов тяжелых нарушений системной гемодинамики не отмечалось, но имелись признаки перегрузки ПЖ (ТЭЛА промежуточного риска, 3-я группа).

Эхокардиографическое исследование (аппарат Vivid S70, GE) у больных 1-й и 2-й группы проводилось в первые сутки после стабилизации системной гемодинамики, у больных 3-й группы в день проведения компьютерной ангиопульмонографии. Измерялись диастолический размер ПЖ в продольной парастернальной позиции и амплитуда систолического смещения кольца трикуспидального клапана (TAPSE) в четырехкамерной позиции. Систолическое давление в легочной артерии рассчитывалось по скорости регургитации на трикуспидальном клапане. Визуализация изучаемых структур и расчеты ультразвуковых параметров выполнялись с учетом рекомендаций ASE и EACVI [3].

Для определения продольной систолической деформации (стрейна) ПЖ в режиме двухмерного отслеживания пятен серой шкалы (speckle tracking), в соответствии с согласительным документом по стандартизации 2D speckle tracking визуализации ПЖ [4, 5], использовалась ПЖ-фокусированная четырехкамерная позиция, в которой определялась продольная деформация базального, медиального и апикального сегментов свободной стенки ПЖ (ССПЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Согласно рекомендациям ASE и EACVI [3, 6], использовались абсолютные величины стрейна. Глобальный стрейн ПЖ рассчитывался как среднее значение стрейна всех шести сегментов ПЖ, стрейн SSPЖ и МЖП — как среднее значение стрейна трех соответствующих сегментов. Вычислялись отношение стрейна МЖП и SSPЖ (МЖП/ССПЖ) и отношение стрейнов базального и апикального сегментов SSPЖ (Б/А SSPЖ) и МЖП (Б/А МЖП).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=15)	3-я группа (n=38)
Возраст, лет	61,8±10,9	57,2±16,0	59,7±14,9
Мужчин, n (%)	27 (90,0)	8 (53,3) ¹	22 (57,9) ¹
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (63,3)	8 (53,3)	19 (50,0)
Сахарный диабет, n (%)	5 (16,7)	3 (20,0)	5 (13,2)
Факторы риска ТЭЛА, n (%)	4 (13,3)	10 (66,7) ¹	24 (63,2) ¹
САД, мм рт.ст.	105,8±16,4	99,5±25,9	128,7±18,8 ¹²
ЧСС >100 в 1 мин, n (%)	5 (16,7)	10 (66,7) ¹	9 (24,3) ²
SpO ₂ <90%, n (%)	2 (6,7)	11 (73,3) ¹	8 (21,6) ²
СДЛА, мм рт.ст.	32,6±5,5	64,3±12,8 ¹	59,6±19,0 ¹
Размер ПЖ, см	3,70±0,39	3,71±0,54	3,55±0,49
TAPSE, см	1,18±0,22	1,28±0,33	1,64±0,39 ¹²

Примечания: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения либо в виде абсолютного и относительного значения. ¹² — статистически значимые различия с 1-й и 2-й группой.

Сокращения: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO₂ — сатурация крови кислородом, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ПЖ — правый желудочек, TAPSE — амплитуда систолического смещения кольца трикуспидального клапана.

Таблица 2

Результаты исследования деформации миокарда ПЖ

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=15)	3-я группа (n=38)
Глобальный стрейн ПЖ, %	12,8±2,69	12,0±2,56	15,9±3,03 ^{1,2}
Стрейн ССПЖ общий, %	12,7±3,44	9,64±2,76 ¹	14,6±4,48 ²
• базальный, %	9,53±4,56	10,8±4,83	17,2±5,51 ^{1,2}
• медиальный, %	12,2±4,67	9,60±3,09	15,1±5,14 ^{1,2}
• апикальный, %	16,8±4,09	8,93±4,45 ¹	12,5±4,72 ^{1,2}
Стрейн МЖП общий, %	12,2±2,83	14,7±3,22 ¹	17,3±2,69 ^{1,2}
• базальный, %	9,47±3,08	13,9±4,42 ¹	17,9±3,54 ^{1,2}
• медиальный, %	11,2±3,13	15,5±3,91 ¹	18,7±3,57 ^{1,2}
• апикальный, %	17,0±5,57	14,1±5,32	15,2±3,68
МЖП/ССПЖ	1,04±0,43	1,61±0,52 ¹	1,29±0,38 ^{1,2}
Б/А ССПЖ	0,60±0,37	1,69±1,57 ¹	1,67±1,33 ¹
Б/А МЖП	0,64±0,382	1,20±0,73 ¹	1,27±0,45 ¹

Примечания: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. ¹² — статистически значимые различия с 1-й и 2-й группой.

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, ССПЖ — свободная стенка правого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, МЖП/ССПЖ — отношение стрейна МЖП к стрейну ССПЖ, Б/А — отношение базального стрейна к апикальному.

При статистической обработке рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение. Значимость межгрупповых различий определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа и оценивалась по методу Ньюмена-Кейлса. Частотный анализ проводился по критерию χ^2 с введением поправки Бонферрони на множественность межгрупповых сравнений. Межгрупповые различия признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки <5%. Для определения точек разделения больных ИМПЖ и ТЭЛА использован ROC-анализ (receiver operating characteristic), позволяющий выявить значение количественного признака, разделяющего объекты исследования на две качественно различающиеся группы.

Результаты

Как следует из представленных в таблице 1 данных, больные ИМПЖ (1-я группа) и ТЭЛА (2-я и 3-я группы) были сопоставимы по возрасту, но доля мужчин среди больных ИМПЖ была выше, чем среди больных ТЭЛА. Артериальная гипертензия и сахарный диабет с одинаковой частотой встречались во всех выделенных группах. Такие факторы риска ТЭЛА, как венозный тромбоэмболизм в анамнезе, недавняя операция или травма, хронические заболевания легких и онкологическая патология редко встречались у больных ИМПЖ, но в большинстве случаев имели место у больных ТЭЛА.

На момент обследования уровень систолического артериального давления у больных 1-й и 2-й групп

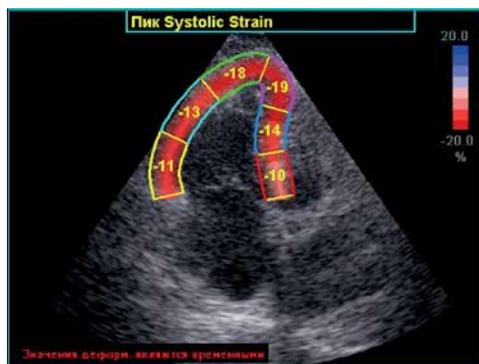


Рис. 1. Деформация миокарда ПЖ при ИМПЖ.

Примечание: глобальный стрейн — 14,2%, стрейн ССПЖ (14,0%) сопоставим со стрейном МЖП (14,3%), стрейн ССПЖ снижается от апикальных отделов к базальным, отношение базального стрейна к апикальному = 0,61.

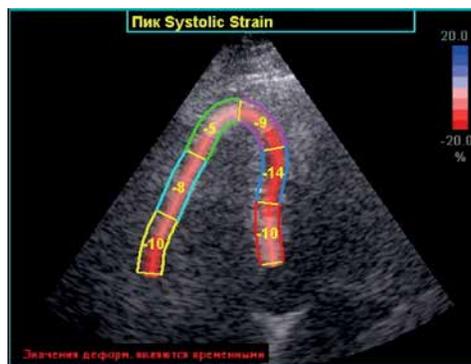


Рис. 2. Деформация миокарда ПЖ при ТЭЛА.

Примечание: глобальный стрейн — 9,3%, стрейн ССПЖ (7,4%) в 1,5 раза меньше стрейна МЖП (11,0%), стрейн ССПЖ снижается от базальных отделов к апикальным, отношение базального стрейна к апикальному = 2,0.

не различался и был существенно ниже, чем в 3-й группе. Тахикардия и нарушение сатурации крови кислородом отмечались у большинства больных 2-й группы, у четверти больных 3-й группы и в единичных случаях встречались в 1-й группе. Систолическое давление в легочной артерии превышало 30 мм рт.ст. у 15 (50,0%) больных ИМПЖ и у всех больных ТЭЛА. При этом уровень давления у больных ТЭЛА в среднем был в 2 раза выше, чем у больных ИМПЖ. Дилатация ПЖ отмечалась у всех обследованных больных, снижение TAPSE до 1,7 см и более — у всех больных 1-й и 2-й группы и 25 (65,8%) больных 3-й группы. Средние величины размера ПЖ и TAPSE в 1-й и 2-й группе больных оказались практически одинаковыми, в 3-й группе размер ПЖ в среднем был несколько меньше ($p > 0,05$), а величина TAPSE достоверно больше, чем в первых двух группах.

Средние величины глобального стрейна ПЖ у больных 1-й и 2-й группы были ниже, чем у больных 3-й группы и между собой не различались (табл. 2). Однако у больных 1-й группы средние величины стрейна МЖП и стрейна ССПЖ были практически равны между собой, а отношение этих показателей оказалось близким к 1. У больных 2-й группы отношение стрейна МЖП к стрейну ССПЖ в среднем = 1,61, а у больных 3-й группы — 1,29. Таким образом, снижение глобального стрейна ПЖ у больных ТЭЛА связано, в первую очередь, со снижением стрейна ССПЖ, в то время как у больных ИМПЖ снижение глобального стрейна ПЖ в равной мере обусловлено снижением стрейна МЖП и ССПЖ.

ROC-анализ показал, что точкой разделения больным ИМПЖ и ТЭЛА служит значение МЖП/ССПЖ = 1,18 (площадь под кривой 76,5%). Чувствительность критерия 70%, специфичность 80%.

У больных ИМПЖ стрейн ССПЖ снижается от апикальных сегментов к базальным ($p < 0,001$), а у больных ТЭЛА — от базальных к апикальным

($p < 0,001$). Вследствие этого отношение стрейна на базальном уровне ССПЖ к значению стрейна на апикальном уровне (Б/А ССПЖ) у больных ИМПЖ равнялось в среднем 0,60, а у больных ТЭЛА — 1,68. Точкой разделения больных ИМПЖ и ТЭЛА служит значение Б/А ССПЖ, = 0,94 (площадь под кривой 90,2%). Чувствительность критерия 89%, специфичность 87%.

При ИМПЖ стрейн МЖП, как и стрейн ССПЖ, снижается от апикальных сегментов к базальным ($p < 0,001$), вследствие чего отношение Б/А МЖП = 0,64. У больных ТЭЛА средние величины стрейна МЖП на базальном и медиальном уровне не различаются и превосходят значения стрейна на апикальном уровне ($p < 0,01$), вследствие чего отношение Б/А МЖП = 1,25. Точка разделения больных ИМПЖ и ТЭЛА соответствует значению Б/А МЖП = 0,85 (площадь под кривой 88,6%). Чувствительность критерия 79%, специфичность 87%.

Следует отметить, что значения отношения Б/А МЖП коррелирует как с отношением Б/А ССПЖ ($r = 0,35$, $p < 0,001$), так и с отношением МЖП/ССПЖ ($r = 0,62$, $p < 0,001$). Однако корреляции между отношением Б/А ССПЖ и МЖП/ССПЖ не отмечается ($r = 0,18$, $p > 0,05$), что позволяет использовать их в составе комбинированного критерия диагностики ТЭЛА. Хотя бы один из рассматриваемых признаков (МЖП/ССПЖ $\geq 1,18$ или Б/А ССПЖ $\geq 0,94$) отмечался у 52 (98,1%) больных ТЭЛА и лишь у 13 (33,3%) больных ИМПЖ. Чувствительность такого критерия диагностики ТЭЛА приближается к 100%, что позволяет уверенно исключить эту патологию, если у пациента не выявляется ни одного из рассматриваемых признаков. Оба рассматриваемых признака были выявлены у 32 (60,4%) больных ТЭЛА и ни у кого из больных ИМПЖ, что свидетельствует о 100% специфичности такого сочетания для перегрузки ПЖ давлением и позволяет уверенно диагностировать ТЭЛА.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных ИМПЖ снижение глобального стрейна ПЖ в равной мере связано со снижением стрейна ССПЖ и стрейна МЖП. При этом стрейн на уровне базальных сегментов ПЖ снижается в большей мере, чем на уровне апикальных сегментов (рис. 1). При ТЭЛА снижение глобального стрейна ПЖ связано, главным образом, со снижением стрейна ССПЖ и в значительно меньшей мере со снижением стрейна МЖП. Снижение стрейна на апикальном уровне ПЖ выражено в большей мере, чем на базальном (рис. 2). Выявленные различия деформации ПЖ могут быть использованы для дифференциальной диагностики ИМПЖ и ТЭЛА.

Обсуждение

По данным литературы, у здоровых лиц среднее значение глобального стрейна ПЖ = 24,3% [5], при ИМПЖ — 13,7% [7], а при ТЭЛА — 13,1-17,2% [8-10]. В настоящем исследовании получены близкие значения как у больных ИМПЖ (12,8%), так и у больных ТЭЛА (12,0-15,9%). Однако имеющиеся в литературе данные о деформации миокарда различных отделов ПЖ не в полной мере согласуются с результатами настоящего исследования. Так, по данным Platz E, et al. [11], у здоровых людей стрейн МЖП в среднем меньше, чем стрейн ССПЖ (18,5 vs 24,9%). Такое же соотношение, по данным Park SJ, et al. [7], отмечается у больных ИМПЖ (13,5 vs 15,1%). Однако по данным настоящего исследования, средние величины стрейна МЖП и ССПЖ у больных ИМПЖ не различались (12,2 и 12,7%).

При ИМПЖ отношение стрейнов МЖП и ССПЖ отражает соотношение тяжести поражения этих отделов сердца при окклюзии ПКА. В острейшем периоде это соотношение зависит от площади ишемизированных участков миокарда МЖП и ССПЖ, позже — от объема некроза в этих отделах сердца. Миокард ССПЖ получает кровь не только по коронарным, но и по тебезиевым артериям, вследствие чего нарушение кровотока по ПКА приводит не столько к гибели миокардиоцитов, сколько к их гибернации [12, 13]. Улучшение кровоснабжения ведет к восстановлению сократительной способности миокарда и увеличению стрейна ССПЖ, вследствие чего величина отношения стрейнов МЖП и ССПЖ снижается.

В настоящей работе изучение деформации миокарда у больных ИМПЖ проводилось в первые сутки после реваскуляризации, а в работе Park SJ, et al. [7] — в первые трое суток. Этим можно объяснить более низкие значения стрейна ССПЖ у обследованных нами больных (12,7 vs 15,7%), и более высокое значение отношения МЖП/ССПЖ (1,04 vs 0,89). Можно полагать, что в ранние сроки заболевания у больных с обширным поражением правого желудочка отношение МЖП/ССПЖ существенно превы-

шает 1, т.е. приближается к значениям, характерным для ТЭЛА. Вероятно, этим и объясняется невысокая специфичность (80%) отношения МЖП/ССПЖ как критерия диагностики ТЭЛА.

Вторая особенность деформации миокарда при ИМПЖ заключается в преобладании стрейна апикальных отделов ССПЖ над стрейном базальных отделов, в то время как у здоровых лиц стрейн ССПЖ снижается от базальных сегментов к апикальным: 26,5, 25,7 и 21,5% [7]. Снижение стрейна на базальном и медиальном уровне при ИМПЖ связано с тем, что ПКА снабжает кровью только базальные и медиальные отделы ССПЖ и МЖП, в то время как их апикальные сегменты получают кровь из передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Очевидно, что чем раньше проводится исследование, тем более выражено снижение стрейна базальной части ССПЖ и как следствие тем меньше величина отношения стрейнов на базальном и апикальном уровнях. По мере восстановления сократительной способности базальных отделов ССПЖ это отношение возрастает, но не достигает, как правило, показателей, характерных для ТЭЛА. Этим и объясняется достаточно высокая специфичность (87%) второго из предложенных нами критериев диагностики ТЭЛА (Б/А ССПЖ $\geq 0,94$).

Снижение стрейна ПЖ при ТЭЛА связано не с ишемическим повреждением миокарда, как при ИМПЖ, а с острой перегрузкой ПЖ давлением, следствием чего становится его дилатация. Дилатация сопровождается диастолическим перерастяжением миокарда, что уменьшает величину продольной систолической деформации миокарда, необходимую для изгнания ударного объема крови. На глобальном уровне это проявляется уменьшением TAPSE, на уровне миокарда — уменьшением стрейна [14, 15].

Можно полагать, что тонкая ССПЖ растягивается легче, чем МЖП, вследствие чего при дилатации ПЖ стрейн ССПЖ снижается в большей мере, чем стрейн МЖП. Действительно, по данным Descotes-Genon V, et al. [9], у больных ТЭЛА без признаков перегрузки ПЖ, стрейн МЖП, как и в норме, меньше стрейна ССПЖ (17,2 vs 20,2%), а при перегрузке ПЖ соотношение стрейнов МЖП и ССПЖ меняется на противоположное: 13,5 vs 12,7%. Такое же соотношение стрейнов МЖП и ССПЖ при перегрузке ПЖ выявлено в работе Platz E, et al. [11] (15,0 vs 14,2%) и в настоящем исследовании.

Соотношение стрейна ССПЖ на базальном и апикальном уровне остается таким же, как у здоровых людей. По данным Vitarelli A, et al. [8], стрейн ССПЖ на апикальном уровне у здоровых лиц в 1,23 раза меньше, чем на базальном (26,5 vs 21,5%), а у больных ТЭЛА — в 1,22 раза (19,1 и 15,6%). Аналогичное соотношение выявлено и у обследованных нами больных ТЭЛА.

Заключение

Глобальный стрейн ПЖ снижается как у больных ИМПЖ, так и у больных ТЭЛА. Однако при ИМПЖ отмечается сопоставимое снижение продольного стрейна ССПЖ и МЖП, в то время как при ТЭЛА снижение стрейна ССПЖ значительно более выражено, чем снижение стрейна МЖП. Кроме того, при ИМПЖ отмечается снижение стрейна от апикальных

отделов ПЖ к базальным, а у больных ТЭЛА — от базальных отделов к апикальным. Выявленные различия могут быть использованы для дифференциальной диагностики ИМПЖ и ТЭЛА.

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

Литература/References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini S, et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;00:1-61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, et al. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiography*. 2005;6(1):11-4. doi:10.1016/j.euje.2004.06.002.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
4. Sokalskis V, Peluso D, Jagodvinski A, et al. Added value of applying myocardial deformation imaging to assess right ventricular function. *Echocardiography*. 2017;34:919-27. doi:10.1111/echo.13521.
5. Badano LP, Kollas Th, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:591-600. doi:10.1093/ehjci/jev042.
6. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1-11. doi:10.1093/ehjci/jeu184.
7. Park SJ, Park J-H, Lee HS, et al. Impaired right ventricular global longitudinal strain is associated with poor long-term clinical outcomes in patients with acute inferior STEMI. *JACC: Cardiovascular imaging*. 2015;8(2):161-9. doi:10.1016/j.jcmg.2014.10.011.
8. Vitarelli A, Barilla F, Capotosto L, et al. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: a combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:329-38. doi:10.1016/j.echo.2013.11.013.
9. Descotes-Genon V, Chopard R, Morel M, et al. Comparison of right ventricular systolic function in patients with low risk and intermediate-to-high risk pulmonary embolism: a two-dimensional strain imaging study. *Echocardiography*. 2012;30(3):301-8. doi:10.1111/echo.12062.
10. Wright L, Dwyer N, Power J, et al. Right ventricular systolic function responses to acute and chronic pulmonary hypertension: assessment with myocardial deformation. *Journal of American Society of Echocardiography*. 2016;29(3):259-66. doi:10.1016/j.echo.2015.10.010.
11. Platz E, Hassanein AH, Shah A, et al. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2012;29(1):464-70. doi:10.1111/j.1540-8175.01617.x.
12. Axell RG, Giblett JP, White PA, et al. Stunning and right ventricular dysfunction is induced by coronary balloon occlusion and rapid pacing in humans: insights from right ventricular conductance catheter studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005820. doi:10.1161/JAHA.117.005820.
13. Gorter TM, Lexis CPH, Hummel YM, et al. Right ventricular function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (from the glycometabolic intervention, as adjunct to primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction, III Trial). *Am J Cardiol*. 2016;118:338-44. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.006.
14. Evaldsson AW, Ingvarsson A, Smith JG, et al. Echocardiographic right ventricular strain from multiple apical views is superior for assessment of right ventricular systolic function. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2019;39:168-76. doi:10.1111/cpf.12552.
15. Lee J-H, Park J-H. Strain analysis of the right ventricle using two-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc imaging*. 2018;26:111-24. doi:10.4250/jcvi.2018.26.e11.

Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Барбараш О. Л.¹, Груздева О. В.¹, Печерина Т. Б.¹, Акбашева О. Е.², Бородкина Д. А.¹, Кашталап В. В.¹, Каретникова В. Н.¹, Коков А. Н.¹, Брель Н. К.¹, Дылева Ю. А.¹, Белик Е. В.¹, Учасова Е. Г.¹, Бычкова Е. Е.¹, Кузьмина А. А.¹

Цель. Оценить динамику биохимических маркеров в госпитальном периоде, взаимосвязь со степенью кардиофиброза и толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) через год после инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследовано 88 пациентов (65 мужчин и 23 женщины) с ИМ. Процент рубцовых изменений миокарда и толщину ЭЖТ измеряли с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) через год после ИМ. В госпитальном периоде (1-е и 12-е сут.) и через 1 год после перенесенного ИМ в сыворотке крови больных определяли концентрацию N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), стимулирующего фактора роста (ST2), интерлейкина-33 (ИЛ-33) и коллагена I типа (COL-1). Данные проанализированы с использованием методов описательной статистики, корреляционного и ROC-анализа и логистической регрессии (Statistica 9.0).

Результаты. Показано, что через год после ИМ рубцовые изменения миокарда выявлены у 68 (77%) пациентов: 27 человек имели кардиофиброз <5% миокарда, 22 пациента — от 5 до 15%, а 19 человек имели кардиофиброз >15% от общей массы миокарда. Установлено, что формированию кардиофиброза в постинфарктном периоде предшествует неблагоприятный анамнестический профиль пациента, осложненное клиническое течение госпитального периода и более высокие концентрации ST2, NT-proBNP, COL-1 по сравнению с пациентами, не имеющими кардиофиброза. Высокие концентрации ST2, NT-proBNP увеличивают риск развития кардиофиброза в 1,2 и 1,8 раза в постгоспитальном периоде, соответственно. У пациентов с кардиофиброзом >15% уровень протективного ИЛ-33 был статистически значимо ниже на 1 сут. ИМ. Обнаружено, что толщина ЭЖТ возрастает при фиброзе от 5 до 15%. Увеличение толщины ЭЖТ левого (ЭЖТ ЛЖ) и правого желудочков (ЭЖТ ПЖ) в 1,33 раза и 1,34 раза, соответственно, увеличивает риск развития кардиофиброза (ЭЖТ ЛЖ, мм (ОШ 1,33; 95%-й ДИ (1,08-1,4), AUC 0,75; ЭЖТ ПЖ, мм (ОШ 1,34; 95%-й ДИ (1,15-1,43), AUC 0,79). При рубцовых изменениях >15% миокарда толщина ЭЖТ снижается и коррелирует с увеличением концентрации NT-proBNP в острый период и через год после перенесенного ИМ.

Заключение. Таким образом, развитие кардиофиброза через год после перенесенного ИМ ассоциируется с увеличением ST2, NT-proBNP, COL-1 как в госпитальном периоде, так и через 1 год после перенесенного ИМ. Снижение концентрации ИЛ-33 в госпитальном периоде сопровождается развитием фиброза с повреждением >15% поверхности миокарда.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, маркеры кардиофиброза, маркеры воспаления.

Отношения и деятельность: исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири".

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Барбараш О. Л. — член-корр. РАН, д.м.н. профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Груздева О. В.* — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, доцент кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Печерина Т. Б. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3996-

3325, Акбашева О. Е. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, зам. декана медико-биологического факультета, ORCID: 0000-0003-0680-8249, Бородкина Д. А. — к.м.н., врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-6221-3509, Кашталап В. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Брель Н. К. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-5643-4022, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Белик Е. В. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Бычкова Е. Е. — ординатор кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Кузьмина А. А. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-0500-2449.

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

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, MMP — матриксные металлопротеиназы, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭЖТ ЛЖ — толщина эпикардиального жира левого желудочка, ЭЖТ ПЖ — толщина эпикардиального жира правого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, COL-1 — коллаген I типа, IFN-γ — интерферон-γ, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, NF-κB — ядерный фактор каппа В, NPRA — рецепторы натрийуретического пептида типа А, NPRC — клиренс-рецепторы натрийуретического пептида, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, PGC-1α — рецептор гамма-коактиватора 1 альфа активируемый пролифератором пероксисом, PKG — протеинкиназа G, ST2 — стимулирующий фактор роста, UCP-1 — разобщающий белок-1.

Рукопись получена 29.08.2019

Рецензия получена 10.11.2019

Принята к публикации 15.11.2019



Для цитирования: Барбараш О. Л., Груздева О. В., Печерина Т. Б., Акбашева О. Е., Бородкина Д. А., Кашталап В. В., Каретникова В. Н., Коков А. Н., Брель Н. К., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А. Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3474.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3474

Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction

Barbarash O. L.¹, Gruzdeva O. V.¹, Pecherina T. B.¹, Akbasheva O. E.², Borodkina D. A.¹, Kashtalov V. V.¹, Karetnikova V. N.¹, Kokov A. N.¹, Brel N. K.¹, Dyleva Yu. A.¹, Belik E. V.¹, Uchasova E. G.¹, Bychkova E. E.¹, Kuzmina A. A.¹

Aim. To assess the changes of biochemical markers in hospitalization, the relationship with the severity of myocardial fibrosis and the epicardial adipose tissue (EAT) thickness one year after myocardial infarction (MI).

Material and methods. A total of 88 patients (65 men and 23 women) with MI were examined. The percentage of cicatricial changes in the myocardium and the EAT thickness were measured using the magnetic resonance imaging (MRI) one year after MI. In the hospitalization (days 1 and 12) and 1 year after MI, the concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), stimulating growth factor (ST2), interleukin-33 (IL-33) and type I collagen (COL-1). The data were analyzed using descriptive statistics, correlation and ROC analysis, and logistic regression (Statistica 9.0).

Results. One year after MI, cicatricial changes were detected in 68 (77%) patients: 27 people had myocardial fibrosis <5%, 22 patients — 5-15%, and 19 patients >15%. We established that myocardial fibrosis after MI is associated with unfavorable medical history, a complicated course during in-hospital period and higher concentrations of ST2, NT-proBNP, COL-1 compared with patients without myocardial fibrosis. High levels of ST2, NT-proBNP increase the risk of myocardial fibrosis by 1,2 and 1,8 times after hospitalization, respectively. In patients with myocardial fibrosis >15%, IL-33 level was significantly lower in the 1st day of MI. It was found that the EAT thickness increases with fibrosis of 5-15%. An increase in the left (LV) and right ventricular (RV) EAT thickness by 1,33 times and 1,34 times, respectively, increases the risk of myocardial fibrosis (LV EAT thickness, mm (OR 1,33; 95% CI (1,08-1,4), AUC 0,75; RV EAT thickness, mm (OR 1,34; 95% CI (1,15-1,43), AUC 0,79). In patients with myocardial fibrosis >15%, EAT thickness decreases and correlates with NT-proBNP increase in the acute period and a one year after MI.

Conclusion. The development of myocardial fibrosis one year after MI is associated with an increase in ST2, NT-proBNP, COL-1, both in the hospitalization and 1 year after MI. The decrease in IL-33 concentration during hospitalization with MI is accompanied by the development of fibrosis >15% of the myocardium.

Key words: epicardial adipose tissue, markers of myocardial fibrosis, markers of inflammation.

Relationships and Activities: the study was conducted as part of the fundamental theme "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnosis, risk management in a large industrial region of Siberia".

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

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Pecherina T. B. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Akbasheva O. E. ORCID: 0000-0003-0680-8249, Borodkina D. A. ORCID: 0000-0002-6221-3509, Kashtalov V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Brel N. K. ORCID: 0000-0002-5643-4022, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Bychkova E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Kuzmina A. A. ORCID: 0000-0002-0500-2449.

Received: 29.08.2019 **Revision Received:** 10.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

For citation: Barbarash O. L., Gruzdeva O. V., Pecherina T. B., Akbasheva O. E., Borodkina D. A., Kashtalov V. V., Karetnikova V. N., Kokov A. N., Brel N. K., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Bychkova E. E., Kuzmina A. A. Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3474. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3474

Фиброз миокарда наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертонию и кардиомиопатию [1]. В основе развития фиброза миокарда лежат повреждение и нарушение адекватной перфузии миокарда, гибель части кардиомиоцитов, воспаление и как следствие интенсивное образование коллагена соединительной ткани. Необратимые структурно-функциональные изменения и перестройка архитектуры желудочков для более равномерного распределения увеличенной нагрузки на стенки сердца сопровождаются снижением эластичности и сократительной способности миокарда. В результате миокард не способен активно осуществлять циркуляцию крови, что приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с характерными для неё симптомами и осложнениями, такими как сильная одышка, общая слабость, отёки, увеличение печени, гипоксия органов и тканей, застойные явления в лёгких [2]. Перспективным является изучение роли ИЛ-33/ST2 в процессах фиброгенеза. Как правило, сигнальный путь ИЛ-33/ST2 обладает противовоспалительным/антипролиферативным действием, но при

хроническом воспалении инициирует склерозирование соединительной ткани при повреждении легких, печени, поджелудочной железы [3]. Роль ИЛ-33/ST2 при кардиофиброзе не изучалась. Между тем, ИЛ-33/ST2 может быть одним из диагностических показателей развития кардиофиброза в постгоспитальном периоде инфаркта миокарда (ИМ).

Существенную роль в фиброзировании миокарда играет эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), расположенная в анатомической близости к миокарду и способная секретировать факторы фиброгенеза: провоспалительные цитокины и адипокины [4]. Адипокины и провоспалительные цитокины, выделяемые жировой тканью (ЖТ), способны влиять на метаболические процессы миокарда, усиливать гипертрофию кардиомиоцитов и гибель клеток, потенцировать изменения структуры и состава внеклеточного матрикса [5]. В свою очередь миокард синтезирует вещества, регулирующие метаболическую активность ЭЖТ, в частности, натрийуретический пептид, который активирует липолиз и термогенез в ЖТ, увеличивая транскрипцию белков, таких как разобщающий белок-1 (UCP-1) и рецептор гамма-коактиватора

1 альфа (PGC-1 α), активируемый пролифератором пероксисом, ограничивающих рост ЖТ [6].

Взаимосвязь между степенью фиброзирования миокарда и объемом ЭЖТ после перенесенного ИМ ранее не изучалась. Однако изучение показателей, связанных с кардиофиброзом и толщиной ЭЖТ, может иметь как теоретическое, так и практическое значение для выявления ранних признаков кардиофиброза, мониторинга лечения и прогноза ССЗ.

Цель исследования: оценить динамику биохимических маркеров фиброза в госпитальном периоде, взаимосвязь со степенью кардиофиброза и толщиной ЭЖТ через год после ИМ с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом. В исследование включено 88 пациентов (65 мужчин и 23 женщины) с ИМ с подъемом сегмента ST. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и обработку полученных результатов. Средний возраст больных составил 54,6 (47,7;62,7) года. Диагноз ИМ установлен согласно критериям Российского кардиологического общества — наличие типичного болевого синдрома продолжительностью >15 мин, изменений электрокардиограммы (ЭКГ, подъем ST как минимум в двух последовательных отведениях) и лабораторных показателей (повышение уровней креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции (КФК-МВ), тропонина Т). Критериями исключения явились возраст пациентов моложе 45 и старше 80 лет и наличие тяжелой сопутствующей патологии: онкологические, инфекционные, психические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни соединительной ткани, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность, острая сердечная недостаточность Killip III класса и выше, нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет (СД)).

У всех пациентов в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии. На всем протяжении периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) во всех исследуемых группах с одинаковой частотой применялись β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы Ca²⁺-каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин и клопидогрел.

В госпитальном периоде на 1-е, 12-е сут. и через 1 год после перенесенного ИМ у всех пациентов в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли следующие показатели: содержание сти-

мулирующего фактора роста ST2 (тест-система Presage ST2 assay Critical Diagnostics, США); N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP Biomedica, Словакия), коллагена I типа (Collagen Type I (COL-1) Cloud-Clone Corp., США); интерлейкина-33 (eBiosciens Human IL-33 Platinum ELISA, США).

Кардиофиброз оценивали по проценту рубцовых изменений миокарда. Через 1 год после перенесенного ИМ пациентам была выполнена МРТ сердца с введением контраста на МР-томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. В качестве контрастного агента использовали парамагнитный гадолиниевый контрастный препарат в концентрации 0,5 ммоль/мл. Для визуализации зон кардиофиброза, представляющих собой участки замедленного вымывания парамагнитного контрастного вещества из миокарда, выполняли отсроченное сканирование через 6 мин от введения препарата с использованием T1-взвешенных импульсных последовательностей со следующими параметрами сканирования: время эхо (TE) — 24 мс, время повтора (TR) — 1000 мс, угол наклона (FA) — 90°, матрица — 256x256, толщина среза — 7 мм, ориентация срезов по короткой оси ЛЖ. Полученные изображения в формате DICOM обрабатывали и анализировали с использованием свободного программного продукта Segment version 2.0 R 4265 (Medviso AB, Lund, Швеция). При наличии рубцовых изменений миокарда автоматически рассчитывался процент кардиофиброза от общей массы миокарда.

Определение площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ) и толщины ЭЖТ ПЖ и ЭЖТ ЛЖ проводилось на магнитно-резонансном томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) через 1 год после перенесенного ИМ. При площади ВЖТ >130 см² и коэффициенте отношения площади висцеральной к подкожной жировой ткани (ВЖТ/ПЖТ) больше либо равном 0,4 выставляли ВО.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ “STATISTICA 6.1” и “SPSS 17.0 for Windows”. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Me: Q1;Q3). Для сравнения независимых групп с распределением признаков отличных от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Анализ связи между несколькими независимыми переменными проводили с помощью логистической регрессии и ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМ зависимости от наличия кардиофиброза, n (%)

Показатели	1 группа Пациенты без кардиофиброза, n=20	2 группа Пациенты с кардиофиброзом <5% миокарда левого желудочка, n=27	3 группа Пациенты с кардиофиброзом 5-15% миокарда левого желудочка, n=22	4 группа Пациенты с кардиофиброзом >15% миокарда левого желудочка, n=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Возраст	57,7 (51,5;63,5)	51,50 (45,0;62,0)	54,7 (52,5;64,5)	56,50 (51,0;64,2)
Пол/мужской	20 (100%)	18 (66,6%)	14 (63,6%)	13 (68,4%)
ИМТ, кг/м ²	27,1 (18,3;37,4)	27,4 (17,1;38,1)	26,5 (19,3;33,4)	28,5 (18,3;37,1)
Распространённость ожирения (ИМТ ≥30,0 кг/м ²)	5 (25%)	6 (22%)	6 (27,7%)	5 (26,3%)
Артериальная гипертензия в анамнезе	19 (65,5%)	18 (66,6%)	12 (54,5%)	15 (78,9%)
Курение	9 (45,0%)	15 (55,5%) ^a	18 (81,8%) ^{a,b}	17 (89,4%) ^{a,c}
Отягощенный семейный анамнез по ИБС	1 (5%)	1 (3,7%)	2 (9,1%)	2 (10,5%)
Дислипидемия в анамнезе	5 (25,0%)	17 (62,9%) ^a	19 (86,3%) ^{a,b}	19 (100%) ^{a,c}
Клиника стенокардии до ИМ	5 (25,0%)	12 (44,4%)	13 (59,0%) ^{a,b}	18 (94,7%) ^{a,c,d}
Хроническая сердечная недостаточность до ИМ	0	3 (11,1%) ^a	10 (45,4%) ^{a,b}	13 (68,4%) ^{a,c}
Инфаркт миокарда в анамнезе	0	0	1 (4,5%) ^{a,b}	3 (15,7%) ^{a,c}
Тип острого коронарного синдрома				
Q-образующий ИМ	0	0	2 (9%)	3 (15,7%) ^{a,c}
Q-необразующий ИМ	20 (100%)	27 (100,0%)	20 (91,0%)	16 (84,3%)
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде)				
Острая сердечная недостаточность (по Killip)				
I класс	17 (85,0%)	20 (74,1%)	11 (55,0%)	8 (42,1%)
II класс	3 (15,0%)	7 (25,9%)	11 (55,0%) ^{a,b}	11 (57,8%) ^{a,c}
Впервые возникшие нарушения ритма	0	8 (29,6%) ^a	12 (54,5%) ^{a,b}	11 (57,9%) ^{a,c,d}
Ранняя постинфарктная стенокардия	2 (10%)	5 (18,5%)	8 (36,3%) ^{a,b}	7 (36,8%) ^{a,c}
Рецидив инфаркта миокарда	0	0	0	0
Морфометрические характеристики жировой ткани по данным МРТ				
Общая площадь абдоминального жира, см ²	442,8 (150,4;610,8)	483,4 (312,3;690,0)	487,0 (312,1;736,5)	511,1 (281,3;678,5)
ВЖТ, см ²	156,0 (64,1;258,6)	173,6 (103,3;259,3)	178,2 (64,7;355,0)	195,0 (108,3;304,4)
ПЖТ, см ²	286,6 (159;498)	309,8 (173,7;499,2)	308,8 (172,1;498,5)	316,2 (165,5;498,5)
ВЖТ/ПЖТ	0,54 (0,4;0,56)	0,55 (0,60;0,72)	0,57 (0,37;0,71)	0,61 (0,61;0,65)

Примечания: ^a — p<0,05 — значимость различий по сравнению с группой пациентов без формирования кардиофиброза, ^b — p<0,05 — значимость различий между 2 и 3 группами, ^c — p<0,05 — значимость различий между 2 и 4 группами, ^d — p<0,05 — значимость различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖТ — подкожная жировая ткань.

Результаты

Результаты оценки распространённости рубцовых изменений миокарда методом МРТ представлены на рисунке 1. Через 1 год после ИМ у 68 (77%) пациентов были выявлены рубцовые изменения миокарда, у 20 пациентов фибротические изменения миокарда не были обнаружены. По факту регистрации и распространённости кардиофиброза все пациенты были поделены на 4 группы: 1 группа — 20 человек без кардиофиброза, во вторую группу вошли пациенты с поражением от 1% до 5% миокарда (n=27), в третью — от 6 до 15% (n=22), и в четвертую группу — с фиброзом >15% площади миокарда (n=19).

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от степени кардиофиброза пред-

ставлена в таблице 1. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу и наличию факторов риска ИБС, таких как артериальная гипертензия, распространённость ожирения и наличие СД в анамнезе, а также отягощенный семейный анамнез по ИБС (p>0,05). У пациентов, у которых в дальнейшем развился кардиофиброз, отмечалась гиперхолестеринемия, наличие клиники стенокардии и ХСН до манифестации ИМ, а также курение в анамнезе, по сравнению с пациентами без рубцовых изменений. Наличие предшествующего ИМ в анамнезе и Q-образующего ИМ на момент обследования были характерны для пациентов с рубцовыми изменениями миокарда >5%.

Для пациентов с кардиофиброзом были характерны неблагоприятный прогноз уже на госпиталь-

ном этапе: так, среди пациентов 2-й, 3-й и 4-й группы регистрировались острая сердечная недостаточность II класса (по Killip), нарушения ритма сердца и ранняя постинфарктная стенокардия.

Несмотря на то, что пациенты статистически значимо не различались по величине площади ВЖТ и по факту наличия ВО (см. табл. 1), толщина ЭЖТ была тесно связана с распространённостью кардиофиброза. Так, прослеживался статистически значимый рост толщины ЖТ при наличии от 5 до 15% фибротических повреждений. Однако у пациентов с фиброзом >15% толщина ЭЖТ, напротив, уменьшилась на 16% по сравнению с предыдущей стадией (6-15%) (рис. 2).

Наличие связи между кардиофиброзом и ЭЖТ подтверждено результатами логистического регрессионного анализа. Так, увеличение толщины ЭЖТ ЛЖ и ЭЖТ ПЖ в 1,33 раза и 1,34 раза, соответственно, повышает риск развития кардиофиброза (ЭЖТ ЛЖ, мм (отношение шансов (ОШ) 1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) (1,08-1,4), AUC 0,75; ЭЖТ ПЖ, мм (ОШ 1,34; 95% ДИ (1,15-1,43), AUC 0,79). Следует отметить, что и увеличение площади ВЖТ в абдоминальной области также усиливало риск развития кардиофиброза в постинфарктном периоде, но связь оказалась более слабой, чем в случае с ЭЖТ (ОШ 1,21; 95% ДИ (1,15-1,53), AUC 0,69).

Ответ сердечной ткани на повреждение включает каскад воспалительных и провоспалительных реакций, изменения в матричной среде кардиомиоцитов,

индукцию и высвобождение факторов роста и цитокинов. Полученные результаты указывают на то, что повреждение миокарда на фоне острой коронарной катастрофы (1-е сут. ИМ) характеризуется более высокими концентрациями NT-proBNP, ST2, COL-1 у пациентов со степенью фиброза от 5 до 15% и более, по сравнению с пациентами, не имеющими кардио-

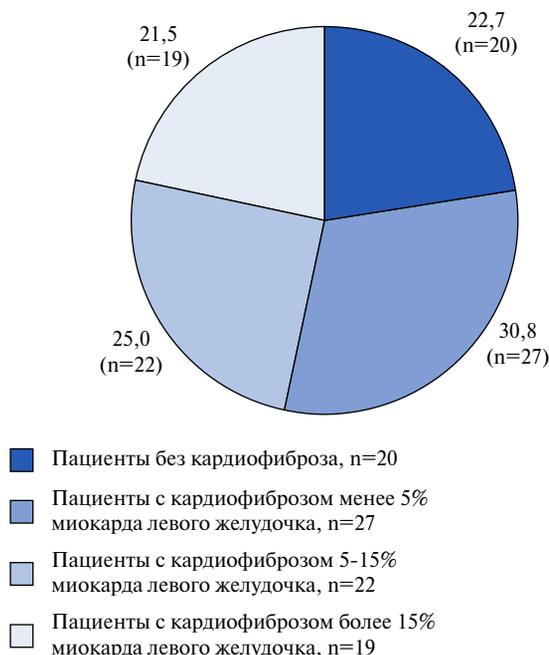


Рис. 1. Распространённость рубцовых изменений миокарда у пациентов с ИБС через 1 год после перенесённого ИМ.

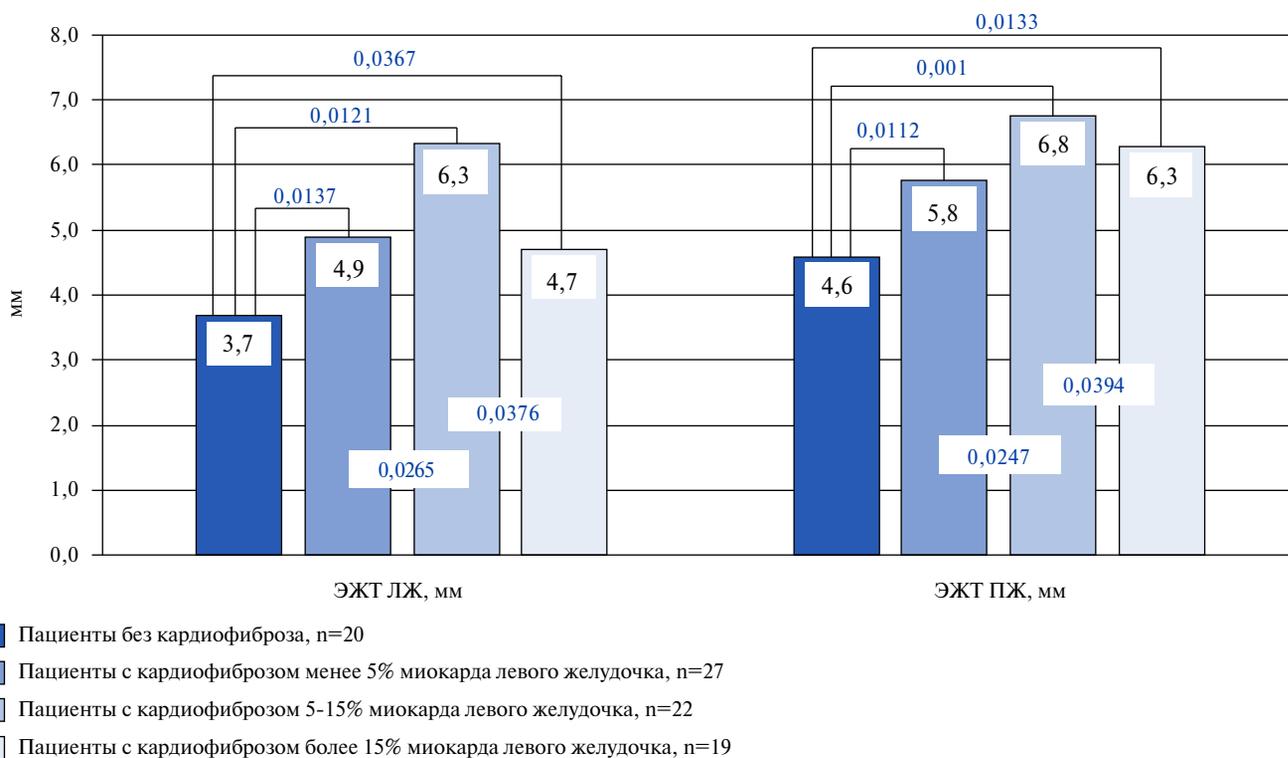


Рис. 2. Толщина ЭЖТ в зависимости от наличия кардиофиброза у пациентов через год после ИМ.

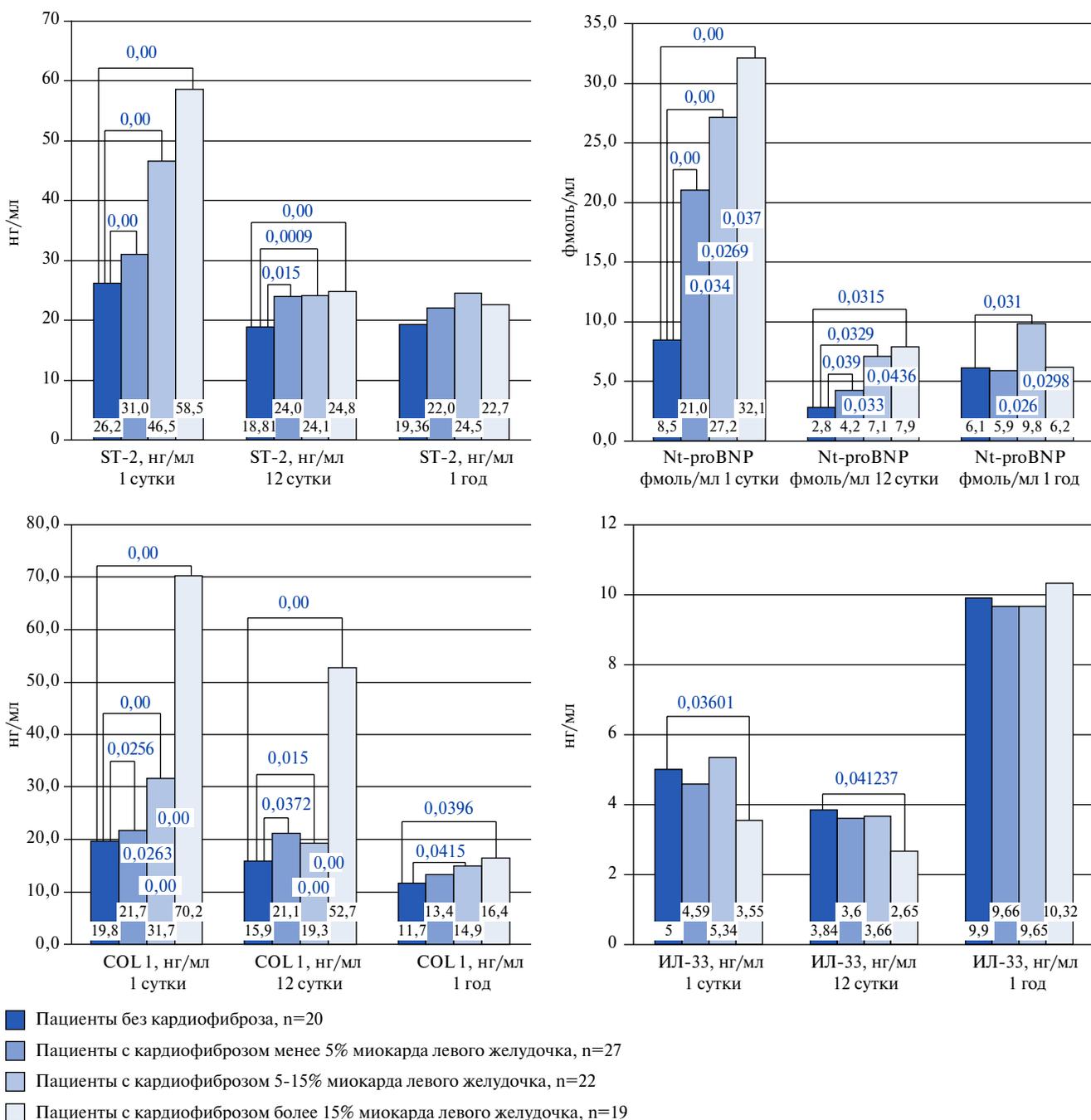


Рис. 3. Биохимические показатели в госпитальном и постгоспитальном периоде ИМ в зависимости от степени кардиофиброза.

фиброза (рис. 3). В отличие от остальных исследуемых показателей, уровень проективного ИЛ-33 статистически значимо снижался в 1-е сут. ИМ только у пациентов с кардиофиброзом >15%. Через год после коронарной катастрофы уровни NT-proBNP и ST2 достигли значений группы пациентов без кардиофиброза. Хотя концентрация COL-1 в группе пациентов с кардиофиброзом на 12-е сут. снижалась по сравнению с острым периодом ИМ (почти в 2 раза), в дальнейшем через 1 год у пациентов с кардиофиброзом

>15% концентрация COL-1 была в 1,4 раза выше, чем у группы без кардиофиброза.

Среди биохимических показателей наиболее информативными для прогнозирования риска развития кардиофиброза оказались концентрации ST2, NT-proBNP как в ранний период, так и через 1 год после перенесенного ИМ (табл. 2).

Кроме того, обнаружены корреляционные зависимости между морфометрическими параметрами ЭЖТ и уровнем ST2 и NT-proBNP (табл. 3). Установ-

Таблица 2

ОШ, 95% ДИ и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при выявлении кардиофиброза

Показатель	1-е сутки ИМ				1 год после ИМ			
	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC
ST2, нг/мл	1,41	1,04-1,5	0,02	0,86	1,2	1,79-7,41	0,00	0,68
Nt-proBNP, нг/мл	1,21	0,75-2,31	0,00	0,82	1,80	0,99-4,48	0,01	0,72

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, AUC — площадь под ROC-кривой, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, ST2 — стимулирующий фактор роста.

лено, что увеличение концентрации ST2 в госпитальном периоде положительно коррелирует с увеличением толщины ЭЖТ как левого, так и правого желудочков. Концентрация NT-proBNP, напротив, находилась в обратной пропорциональной зависимости от толщины ЭЖТ уже на госпитальном периоде, которая сохранялась через 1 год после перенесенного ИМ.

Таким образом, развитие кардиофиброза через год после перенесенного ИМ ассоциируется с увеличением концентрации ST2, NT-proBNP и COL-1 в сыворотке крови, как в госпитальном периоде, так и через 1 год после перенесенного ИМ. Снижение концентрации ИЛ-33 в госпитальном периоде сопровождается развитием фиброза с повреждением >15% поверхности миокарда.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что 77% пациентов через год после ИМ имели рубцовые изменения миокарда разной степени выраженности: <5%, от 5 до 15% и >15% от общей массы миокарда. Вместе с тем, были пациенты, у которых кардиофиброз не развился. С целью выявления возможных предикторов развития кардиофиброза были проанализированы клинико-anamnestические и биохимические данные, которые определяли в госпитальном периоде и через 1 год после перенесенного ИМ. Установлено, что формированию кардиофиброза в постинфарктном периоде предшествует неблагоприятный анамнестический профиль пациента — высокая распространенность дислипидемии, гиперхолестеролемии, курение, клиника стенокардии и ХСН до ИМ. Наличие ИМ в анамнезе и Q-образующего ИМ были характерны для пациентов с поражением >5% миокарда рубцовыми изменениями (табл. 1). Вероятно, в данном случае, повторный ИМ приводит к более выраженным повреждениям кардиомиоцитов и фиброзированию миокарда.

Пациенты, у которых через год диагностировали рубцовые изменения миокарда, имели неблагоприятный прогноз уже на госпитальном периоде: регистрировались острая сердечная недостаточность II класса (по Killip), нарушения ритма сердца и ранняя постинфарктная стенокардия. Лабораторные показатели при кардиофиброзе характеризовались возрастанием

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена (r) между уровнем ST2, Nt-proBNP и толщиной ЭЖТ

Показатель	ЭЖТ ЛЖ, мм	ЭЖТ ПЖ, мм
ST2, 1 сутки	r=0,31; p=0,01	r=0,28; p=0,04
ST2, 12 суток	r=0,37; p=0,04	r=0,38; p=0,04
Nt-proBNP, 12 суток	r=-0,29; p=0,03	r=-0,33; p=0,01
Nt-proBNP, 1 год	r=-0,39; p=0,03	r=-0,23; p=0,03

Сокращения: ЭЖТ ЛЖ — толщина эпикардального жира левого желудочка, ЭЖТ ПЖ — толщина эпикардального жира правого желудочка, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, ST2 — стимулирующий фактор роста.

на 1-е сут. концентрации NT-proBNP, с максимальным значением в группе пациентов с выраженным фиброзом (>15%).

Известно, что 1-е сут. ИМ соответствуют острому периоду заболевания, характеризующемуся гемодинамическим стрессом, активацией симпатoadренальной системы, воспалительных и репаративных процессов, а также инициацией фиброгенеза. Гемодинамический стресс в остром периоде ИМ является пусковым фактором для экспрессии натрийуретического пептида, гормона, обладающего плеотропным эффектом. Так, он увеличивает диурез и вазодилатацию, снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавляет гипертрофию сердца, фиброз миокарда и апоптоз кардиомиоцитов. Помимо гемодинамических эффектов, натрийуретический пептид способен вызывать обратимое ремоделирование сердца, активируя антифибротические процессы и регулируя ряд ключевых элементов фиброгенеза, таких как трансформирующий фактор роста-β1 и эндотелин-1. В нашем исследовании концентрация NT-proBNP повышалась, очевидно, из-за гемодинамического стресса, что отражает более выраженное расстройство гемодинамики у этих пациентов.

Следует отметить, что в госпитальном периоде ИМ у пациентов, у которых в дальнейшем не был выявлен кардиофиброз, наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-33 (рис. 3). ИЛ-33 образует комплекс с ST2L, который обладает провоспалительным действием за счет инактивации ядерного фактора каппа В (NF-κB). Результаты экспериментальных

и клинических исследований показали, что ИЛ-33 играет регуляторную роль в дисфункции кардиомиоцитов после ИМ. В эксперименте добавление ИЛ-33 к культуре кардиомиоцитов ингибировало индуцированный гипоксией апоптоз за счет увеличения экспрессии ингибиторов этого процесса и уменьшения активности каспазы-3, энзима, усиливающего апоптоз [7]. Подкожная инъекция ИЛ-33 уменьшала зону инфаркта, фиброз и апоптоз миокарда. В то же время добавление ST2 способствовало уменьшению этих эффектов в прямой зависимости от концентрации ST2 [3]. Кроме того, сигнальный путь ИЛ-33/ST2, вероятно, усиливает устойчивость атеросклеротических бляшек. Хорошо известно, что интерферон- γ (IFN- γ), вырабатываемый Th1-лимфоцитами, может стимулировать экспрессию макрофагами матричных металлопротеиназ (ММП) — энзимов, повреждающих и дестабилизирующих атеросклеротические бляшки. В ранее проведенных исследованиях показано, что в острой фазе ИМ концентрация ММП-9 преимущественно повышается в инфаркт-зависимой коронарной артерии, но не в системном кровотоке. ИЛ-33, снижая уровень IFN- γ в сыворотке, предотвращает активацию ММП, разрушение внеклеточного матрикса и разрыв бляшки [8].

Вероятно, у пациентов без фиброза взаимодействие ИЛ-33 и ST2L оказывает кардиопротекторное действие, предупреждает и/или замедляет развитие кардиофиброза, гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов. Этот кардиозащитный эффект осуществляется исключительно через рецептор ST2 L, но не через растворимую форму ST2. В свою очередь растворимая форма ST2, конкурируя с ST2L, активно связывается с ИЛ-33 и блокирует систему ИЛ-33/ST2L. У больных с кардиофиброзом кардиопротекторный эффект ИЛ-33, по-видимому, нивелируется за счет более высокого содержания ST2. По нашим данным, концентрация ST2 увеличивается в 1,2 раза, в 1,8 раз и в 2,2 раза, соответственно, при фиброзе <5%, от 5-15% и >15% поврежденного миокарда. Очевидно, что чем больше блокада кардиопротективного ИЛ-33 в госпитальном периоде, тем более выражен будет фиброз в постгоспитальном периоде ИМ.

Установлено, что не только отягощенный анамнез и более тяжелое течение госпитального периода ИМ ассоциировано с формированием рубцовых изменений миокарда. Так, количество эпикардального жирового депо у пациентов, перенесших ИМ, взаимосвязано с объемом постинфарктного кардиофиброза. Вероятно, увеличение ЭЖТ является неблагоприятным фактором постгоспитального периода. Результаты клинических исследований демонстрируют положительную связь объема ЭЖТ с коронарным атеросклерозом и риском ССЗ [9, 10]. Известно, что ЭЖТ имеет фенотип, более близкий к фенотипу

ВЖТ, при коронарном атеросклерозе транскриптом ЭЖТ смещается в сторону провоспалительного фенотипа и, таким образом, способствует прогрессированию атеросклероза.

Увеличение толщины ЭЖТ в миокарде предсердия может усиливать продукцию Nt-proBNP, который вызывает адипогенную дифференцировку мультипотентной мезенхимальной стволовой клетки, происходящей из эпикарда. Мезенхимальные стволовые клетки эпикарда подвергаются трансформации в адипоциты в ответ на адипогенные стимулы кардиомиоцитов. На мышинных моделях повреждения миокарда показано, что клетки, происходящие из эпикардальных предшественников, дифференцируются в адипоциты вокруг инфарктной зоны [11]. Точно так же периатриальное накопление ЖТ при сердечной недостаточности (СН) считается результатом действия адипогенных факторов, выделяемых дисфункциональными предсердными миоцитами. В свою очередь, ЭЖТ может способствовать фиброзу соседнего предсердного миокарда, секретируя цитокины, такие как активин А, или инициировать фиброз субэпикарда предсердий, таким образом, влияя на механическую функцию предсердий [12].

Однако при выраженном кардиосклерозе (склерозирование >15% миокарда), объем ЭЖТ, напротив, снижается. Обнаруженный феномен “кахексии” ЭЖТ при выраженных рубцовых изменениях миокарда на первый взгляд противоречит имеющимся представлениям об индуцирующем атерогенном влиянии адипокинов и цитокинов из ЭЖТ на кардиомиоциты и коронарные сосуды. По-видимому, одной из причин кахексии ЭЖТ при самых высоких цифрах кардиофиброза является максимальная экспрессия NT-proBNP в кардиомиоцитах. Вероятно, в условиях хронического увеличения концентрации NT-proBNP его влияние на липолиз преобладает над адипогенным эффектом, что и приводит к снижению объема ЭЖТ. Конверсия эффекта гормона может быть связана с изменением соотношения рецепторов натрийуретического пептида типа А (NPRA) к Nt-proBNP в жировой ткани и клиренс-рецепторов натрийуретического пептида (NPRC), что является важным регулятором общей активности натрийуретического пептида. Связывание Nt-proBNP с NPRA вызывает изменения в расходе энергии и метаболизме, способствует появлению коричневых адипоцитов в складках белой жировой ткани [13], улучшая диастолическую функцию сердца. Рецептор Nt-proBNP NPRA обладает природной активностью гуанилилциклазы. При связывании натрийуретических пептидов с NPRA в адипоците рецепторная гуанилилциклаза активируется, продуцируя циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который затем активирует внутриклеточную протеинкиназу G (PKG) [12]. PKG фосфорили-

рует несколько липолитических белков, включая гормон-чувствительную липазу, перилипипин и триглицерид-липазу жировой ткани, что приводит к расщеплению накопленных триглицеридов в свободные жирные кислоты (СЖК). Параллельно PKG фосфорилирует митоген-активируемую протеинкиназу (p38MAPK), которая модулирует термогенную программу бурого жира, увеличивая транскрипцию белков, таких как разобщающий белок-1 (UCP-1) и рецептор гамма-коактиватора 1 альфа (PGC-1 α), активируемый пролифератором пероксисом. UCP-1 отвечает за разобщение окислительного фосфорилирования, а PGC1 α является ключевым регулятором окислительного метаболизма. UCP1 и PGC-1 α стимулируют митохондриальный биогенез, разобщая окисление с фосфорилированием, что приводит к увеличению расхода энергии и таким образом ограничивает расширение ЖТ. Усиливать липолитический эффект NT-proBNP может снижение количества клиренс-рецепторов NPRC, которые осуществляют связывание NT-proBNP из кровообращения для интернализации и последующей деградации [14].

Активация липолиза при кардиофиброзе под действием Nt-proBNP может отягощать течение госпитального и постгоспитального периода. Известно, что продукты липолиза СЖК обладают кардиотоксическим действием. Ранее нами было показано, что высокая концентрация СЖК в остром периоде ИМ является прогностически неблагоприятным фактором госпитального и отдаленного прогноза у такой категории пациентов. Так, увеличение уровня СЖК многократно повышало риск развития острой сердечной недостаточности, постинфарктной стенокардии и нарушений ритма сердца в раннем госпитальном периоде ИМ. Высокий уровень СЖК в госпитальном периоде ИМ был также связан с манифестацией СД 2 типа и прогрессированием СН в отдаленном (в течение года) периоде заболевания [15].

Формирование кардиофиброза в отдаленном периоде ИМ сопровождалось изменением сыворо-

точного профиля маркеров фиброза — белка COL-1, еще на госпитальном этапе, т.е. в острый период ИМ. Как известно, фиброз миокарда — сложный патологический процесс, характеризующийся чрезмерной пролиферацией сердечных фибробластов, аномальным отложением и распределением коллагенов — основных компонентов внеклеточного матрикса. Полученные данные подтверждают инициацию фиброгенеза в остром периоде ИМ.

Основным ограничением нашего исследования может являться малое количество пациентов.

Таким образом, развитию кардиофиброза в отдаленном периоде ИМ предшествует изменение спектра биохимических показателей в остром периоде заболевания: увеличение концентрации ST2, Nt-proBNP и снижение ИЛ-33. Наиболее информативным является увеличение ST2 на 1 сут. ИМ, что повышает в 1,4 раза риск развития кардиофиброза в постгоспитальном периоде. Длительно сохраняющийся, через год после перенесенного ИМ, высокий уровень Nt-proBNP в 1,8 раз увеличивает риск развития кардиофиброза. ЭЖТ принимает активное участие в формировании кардиосклеротических изменений: толщина прямо пропорционально зависит от уровня ST2 и обратно пропорционально связана с концентрацией Nt-proBNP. Количество ЭЖТ возрастает при фиброзе от 5 до 15% и снижается при рубцовых изменениях >15% миокарда. Использование панели биохимических сывороточных детерминант фиброза миокарда и развития кахексии ЭЖТ совместно с инструментальными методами визуализации (МРТ) позволит повысить диагностику кардиосклеротических изменений и улучшить стратификацию риска ССЗ.

Отношения и деятельность: исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

Литература/References

1. Ambale-Venkatesh B, Liu CY, Liu YC, et al. Association of myocardial fibrosis and cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018;20(2):168-76. doi:10.1093/ehjci/jej140.
2. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart failure reviews*. 2014;19(2):173-85. doi:10.1007/s10741-012-9365-4.
3. Dyleva YA, Gruzdeva OV, Uchasova EG, et al. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: present and future. *Lechashchij vrach*. 2017;11:65-71. (In Russ.) Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., и др. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. *Лечащий врач*. 2017;11:65-71.
4. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;163(5):608-11. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):608-11. doi:10.1007/s10517-017-3860-5.
5. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000582. doi:10.1161/jaha.113.000582.
6. Cai R, Gu J, Sunet H, et al. Induction of SENP1 in myocardium contributes to abnormalities of mitochondria and cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2015;79:115-22. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.11.014.
7. Seki K, Sanada S, Kudina AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2:684-91. doi:10.1161/circheartfailure.109.873240.
8. Guzel S, Serin O, Guzel EC, et al. Interleukin-33, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction. *Korean J. Intern. Med*. 2013;28:165-73. doi:10.3904/kjim.2013.28.2.165.
9. Wang TD, Lee WJ, Shih FY, et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):279-87. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.055.
10. Barbarash OL, Usoltseva EN. Heart failure treatment under control of natriuretic peptides concentration. *Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij*. 2014;(1):67-74. (In Russ.) Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н. Лечение сердечной недостаточности под контролем концентрации натрийуретических пептидов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(1):67-74. doi:10.17802/2306-1278-2014-1.
11. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14:1345-51. doi:10.1096/fasebj.14.10.1345.
12. Valero-Munoz M, Li S, Wilson RM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces beiging in adipose tissue. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002724. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002724.
13. Lafontan M, Moro C, Berlan M, et al. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:130-7. doi:10.1016/j.tem.2007.11.006.
14. Austin S, St-Pierre J. PGC1alpha and mitochondrial metabolism—emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 21):4963-71. doi:10.1242/jcs.113662.
15. Barbarash OL, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Clinical and biochemical predictors of diabetes mellitus manifestation after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(3):87-94. (In Russ.) Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., и др. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(3):87-94. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-87-94.



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



https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3724

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

Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда

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

Цель. Изучить уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование были включены 74 пациента с острым ИМ. Определение уровня PCSK9 производилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Средние величины уровней PCSK9 были $479,7 \pm 15,4$ нг/мл. Не выявлено статистически значимой корреляции уровня PCSK9 с уровнем общего холестерина, холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридами. В группе курящих пациентов выявлена значимая обратная корреляция между уровнями PCSK9 и ХС-ЛВП ($r = -0,45$; $p = 0,039$). В группе пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$ выявлена значимая обратная корреляция уровней PCSK9 с общим холестерином ($r = -0,45$, $p = 0,008$) и ХС-ЛВП ($r = -0,42$; $p = 0,029$) и ХС-ЛНП ($r = -0,47$; $p = 0,003$).

Заключение. У пациентов с ИМ корреляция уровней PCSK9 с показателями липидного профиля выявлена у курящих, а также у лиц с низким ИМТ.

Ключевые слова: пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

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

Гимадеева А. Д. — аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-7644-7587, Галявич А. С.* — д. м. н., профессор, зав. кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Галеева З. М. — к. м. н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695, Балеева Л. В. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Рукопись получена 21.01.2020

Рецензия получена 03.02.2020

Принята к публикации 10.02.2020



Для цитирования: Гимадеева А. Д., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В. Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3724.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3724

Levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with acute myocardial infarction

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

Aim. To study the levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with acute myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 74 patients with acute MI. PCSK9 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The mean PCSK9 levels were $479,7 \pm 15,4$ ng/ml. No significant correlation was found between PCSK9 and total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides. In the group of smokers, a significant inverse correlation was found between the levels of PCSK9 and HDL-C ($r = -0,45$; $p = 0,039$). In the group of patients with body mass index $< 25 \text{ kg/m}^2$, a significant inverse correlation of PCSK9 levels with total cholesterol ($r = -0,45$, $p = 0,008$), HDL-C ($r = -0,42$; $p = 0,029$) and LDL-C ($r = -0,47$; $p = 0,003$) was found.

Conclusion. In patients with MI, a correlation of PCSK9 levels with lipid profile was found in smokers, as well as in patients with a low body mass index.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, myocardial infarction.

Relationships and Activities: not.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Gimadeeva A. D. ORCID: 0000-0001-7644-7587, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894.

Received: 21.01.2020 **Revision Received:** 03.02.2020 **Accepted:** 10.02.2020

For citation: Gimadeeva A. D., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V. Levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3724. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3724

Пропотеиновая конвертаза субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) — это фермент гидролаза, связывающийся с рецептором липопротеидов низкой плотности, который приводит к ее деградации в эндосомах и лизосомах и способствует увеличению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в сыворотке

крови. Имеется ряд исследований по корреляции уровней PCSK9 и ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, авторы нашли значимую прямую связь между уровнем PCSK9 и сердечно-сосудистыми событиями, наблюдая за 4232 здоровыми мужчинами и женщинами на протяжении 15 лет [1]. В исследовании Caselli C, et al. у 412

пациентов со стабильной ИБС было обнаружено, что уровень PCSK9 в плазме являлся независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза [2].

Dalgic Y, et al. при обследовании 168 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, нашли, что уровень PCSK9 является независимым предиктором высокого показателя шкалы SYNTAX (оценки тяжести поражения коронарного русла) [3]. В настоящее время рассматривается вопрос о применении ингибиторов PCSK9 в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ) [4]. В связи с этим представляется важным изучение уровня PCSK9 у лиц с ИМ, что и стало целью нашего исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 74 пациента с ИМ, подтвержденным общепринятыми критериями: увеличение уровня кардиального тропонина I, типичная клиническая картина, характерные изменения электрокардиограммы (ЭКГ), данные коронарографии. Критериями включения в исследование были острая стадия ИМ, возраст пациентов от 40 до 70 лет, подписанное информированное согласие пациента. Критериями исключения были возраст пациента старше 70 лет, отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании, недостаточность кровообращения, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес. до включения в исследование, выраженная почечная недостаточность (креатинин >160 мкмоль/л), печеночная недостаточность (превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более), любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, атриовентрикулярные блокады II или III степени, брадикардия ≤ 50 уд./мин, синоатриальная блокада, дыхательная недостаточность II степени и более, неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации, алкоголизм и наркомания, онкологические заболевания в анамнезе.

Всем поступившим в стационар пациентам проводились следующие исследования: определение уровней тропонина I, про-мозгового натрийуретического пептида, липидов, глюкозы, общий анализ крови, ЭКГ, определение индекса массы тела (ИМТ), определение факта курения, подсчет баллов по шкале Gensini по данным коронарной ангиографии. Определение уровней PCSK9 в крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Human PCSK9 ELISA (BioVendor, Чехия), при этом образцы крови замораживались при температуре -70°C .

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом.

Методы статистического анализа. Проверку на нормальность распределения определяли с помощью W кри-

терия Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднюю арифметическую величину (M), среднеквадратическое (стандартное) отклонение (σ) в виде выражения формата $M \pm \sigma$. Для описания выборочного распределения количественных признаков, которые отличались от нормального, использовали медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q_1 и Q_3) в формате $Me [Q_1; Q_3]$. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по непараметрическому U критерию Манна-Уитни. Для выявления ассоциации между уровнем PCSK9 и другими количественными переменными использовался непараметрический корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

В исследование было включено 74 пациента: 59 (79,7%) мужчин в возрасте 58 лет (межквартильный размах: 52-64 лет), 15 (20,3%) женщин в возрасте 63 года (межквартильный размах: 62-65 лет). У 43 пациентов был ИМ с зубцом Q.

Уровни PCSK9 в крови в группе в целом, отдельно у мужчин и у женщин представлены в таблице 1. Статистически значимой разницы между уровнями PCSK9 у мужчин и женщин выявлено не было ($p=0,122$). Минимальный зарегистрированный в группе уровень PCSK9 был равен 214 нг/мл, максимальный — 786 нг/мл.

Не было выявлено статистически значимой корреляции PCSK9 с уровнями общего холестерина, ХС-ЛПН, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридами. Однако, в группе курящих пациентов ($n=22$) выявлена обратная корреляция средней силы между PCSK9 и ХС-ЛВП ($-0,45$, $p=0,039$).

Была выявлена значимая корреляция между уровнями PCSK9 и показателями липидного обмена в зависимости от ИМТ: в группе пациентов с ИМТ < 25 кг/м² ($n=22$) обратная корреляция уровня PCSK9 с уровнями общего холестерина ($-0,45$, $p=0,008$), ХС-ЛВП ($-0,42$, $p=0,029$) и ХС-ЛНП ($-0,47$, $p=0,003$).

Обсуждение

Изучение уровней PCSK9 представляет большой практический интерес, поскольку доказан эффект лекарственных средств для его снижения — алирокумаб, эволокумаб [5, 6].

Таблица 1

Уровни PCSK9 в крови у пациентов с ИМ

	Уровни PCSK9 (нг/мл) M \pm σ Me [Q ₁ ; Q ₃]	p (между подгруппами мужчин и женщин)
Общая группа (n=74)	479,7 \pm 15,4 466,0 [378,0-582,8]	
Мужчины (n=59)	465,6 \pm 16,2 461 [375,5-556,5]	
Женщины (n=15)	534,9 \pm 38,9 515 [441,5-658,0]	0,122

В работе авторы изучили уровни PCSK9 у мужчин (44–73 года) в разных популяционных подгруппах, его связь с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и с отдаленным 7-летним неблагоприятным прогнозом, где средний уровень PCSK9 оказался значительно ниже [7], чем в нашем исследовании (131,1±4,2 нг/мл, медиана 119,8 нг/мл).

В другом популяционном исследовании с участием мужчин в возрасте 25–45 лет средний уровень PCSK9 составил 325,9±141,97 нг/мл, медиана и межквартильный размах — 300,19 нг/мл (240,20 нг/мл; 361,80 нг/мл) и была отмечена более высокая вариабельность от 20,90 нг/мл до 1249,04 нг/мл [8], чем в нашем исследовании.

Высокая вариабельность уровней PCSK9 отмечалась также и в DallasHeartStudy минимальный — 33 нг/мл, максимальный — 2988 нг/мл [8, 9]. Возможно, это связано с популяционной специфичностью уровня PCSK9.

Рядом исследователей были выявлены различия в уровнях PCSK9 в зависимости от ИМТ и пола пациентов. Так, в Dallas Heart Study уровень PCSK9 был выше у женщин — 517 нг/мл, чем у мужчин — 450 нг/мл [8, 9], что было отмечено и в нашем исследовании: 515 нг/мл у женщин, 461 нг/мл у мужчин.

Zhu YM, et al. в своей работе продемонстрировали, что уровни инсулина, ХС-ЛНП, триглицеридов были независимыми предикторами высокой концентрации PCSK9, а ИМТ обратно коррелировал с уровнем PCSK9, что отличается от наших данных [10].

У молодых мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний в независимых выборках, отличавшихся по факту курения, авторы обнаружили, что уровень PCSK9 был выше в выборке лиц, которые курят (339,49±139,86 нг/мл; 311,82 нг/мл (251,04;369,78 нг/мл), чем в выборке некурящих (315,17±143,16 нг/мл; 286,16 нг/мл

(229,91;351,71 нг/мл) (p=0,011) [11]. Leander K, et al. продемонстрировали, что в 3 и 4 квартилях уровни PCSK9 у курильщиков были выше, чем у некурящих [1]. В популяционном исследовании Ridker P, et al. не была найдена связь белка PCSK9 со статусом курения [12].

В работе по изучению уровня PCSK9 у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST оценивали тяжесть атеросклеротического поражения по шкалам Gensini, Jeopardy, SYNTAX и определили, что уровни PCSK9, общего холестерина, ХС-ЛНП, креатинина были независимыми предикторами высокого показателя SYNTAX [3]. В нашей работе оценка выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий проводилась по шкале Gensini, при этом нами не было найдено взаимосвязи между выраженностью коронарного атеросклероза и уровнем PCSK9. В швейцарской популяции при остром коронарном синдроме уровни PCSK9 достигали 374±149 нг/мл [13].

Полученные в нашем исследовании данные характеризуют уровни PCSK9, характер его распределения, его взаимосвязь с другими показателями липидного обмена у пациентов с ИМ.

Заключение

1. У пациентов с ИМ с ИМТ <25 кг/м² имеется значимая обратная корреляция уровня PCSK9 с уровнями общего холестерина (-0,45, p=0,008), ХС-ЛВП (-0,42, p=0,029) и ХС-ЛНП (-0,47, p=0,003).

2. У курящих пациентов с ИМ имеется значимая обратная корреляция между уровнями PCSK9 и ХС-ЛВП (-0,45, p=0,039, n=22).

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

Литература/References

1. Leander K, Mälarstig A, Van't Hooft FM, et al. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation*. 2016;133(13):1230-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018531.
2. Caselli C, Ragusa R, Del Turco S, et al. Low PCSK9 plasma level is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden in patients with stable coronary artery disease, EVINCI study. *European Heart Journal*. 2019;40, Issue Supplement 1, doi:10.1093/eurheartj/ehz746.0774.
3. Dalgic Y, Abaci O, Kocas C. The relationship between protein convertase subtilisin kexin type-9 levels and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2020;31(1):81-6. doi:10.1097/MCA.0000000000000774.
4. Koskinas K, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2452-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.010.
5. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
6. Schwartz G, Steg P, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
7. Ragino YI, Astrakova KS, Shakhshneider EV. Blood Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Men from Different Population Groups and Its Relation to Unfavorable Long-Term Prognosis. *Cardiology*. 2017;4:72-6. (In Russ.) Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтшнейдер Е.В. и др. Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и его связь с неблагоприятным отдаленным прогнозом. *Кардиология*. 2017;4:72-6. doi:10.18565/cardio.2017.4.72-76.
8. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Smolina MO. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with lipid parameters and blood glucose, Atherosclerosis and dislipidemias. 2019;3(36):29-36. (In Russ.) Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Смолина М.О. и др. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;3(36):29-36. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0004.
9. Lakoski S, Lagace T, Cohen J, et al. Genetic and Metabolic Determinants of Plasma PCSK9 Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-43. doi:10.1210/jc.2009-0141.
10. Zhu YM, Anderson TJ, Sikdar Kh, et al. Association of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) With Cardiovascular Risk in Primary Prevention, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015;35:2254-9. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306172.
11. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Astrakov SV, et al. Association of proprotein convertase subtilisin /kexin type 9 with hypertension and smoking. *Innovative medicine of Kuban*. 2019;(1):20-7. (In Russ.) Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Астраков С.В. и др. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;1:20-7.
12. Ridker PM, Rifai N, Bradwin G, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2016;37(6):554-60. doi:10.1093/eurheartj/ehv568. Epub 2015 Oct 27.
13. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. *European Heart Journal*. 2016;37:546-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv637.

Госпитальная динамика эхокардиографических показателей и их взаимосвязь с С-концевым пропептидом проколлагена I типа у больных инфарктом миокарда с сохраненной систолической функцией левого желудочка

Осокина А. В.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Поликутина О. В.¹, Иванова А. В.¹, Груздева О. В.¹, Рыженкова С. А.², Артемова Т. П.², Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Изучить динамику эхокардиографических показателей и их возможные взаимосвязи с С-концевым пропептидом проколлагена I типа (PICP) в госпитальном периоде у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и сохраненной систолической функцией миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Обследованы 120 (100%) больных ИМпST, госпитализированных в стационар по экстренным показаниям. При поступлении всем пациентам проводились стандартные обследования для верификации инфаркта миокарда (ИМ), включая коронарографию и, при необходимости, стентирование симптом-зависимой артерии. В изучаемой выборке средние значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ в диапазоне 40–49% были определены у 3 пациентов (2,5%). У 26% (n=31) — ФВ ЛЖ имела значения <40%. Окончательному анализу подверглась выборка пациентов с ФВ ЛЖ ≥50%, n=86 (71,6%), средний возраст в которой составил 57,8 лет. В течение госпитального периода все пациенты получали стандартную терапию; на 1-е и 12-е сутки ИМ определяли концентрацию PICP в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа. С целью сравнения значений PICP была сформирована контрольная группа здоровых добровольцев n=20 (100%), сопоставимая по полу и возрасту с изучаемой выборкой. В данной группе концентрация PICP составила 179,2 [163,5; 194,9] ng/ml.

Результаты. Анализ динамики показателей трансмитрального кровотока в течение госпитализации показал достоверное снижение значений DT (p=0,049), dE (0,012), Em (0,029), Em/Am (p=0,000), Em/СРМП (p=0,001) к 12-м суткам заболевания, что свидетельствует об ухудшении диастолической функции миокарда. Вместе с тем, к концу госпитализации зафиксировано ухудшение систолической функции миокарда в 15,1% случаев. Изначально повышенное, относительно группы контроля, значение PICP в 1-е сутки заболевания имело тенденцию к снижению концентрации данного маркера к 12-м суткам, но имеющиеся различия не достигли статистической значимости (p=0,466). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие связи между PICP и показателями ЭхоКГ (индексом Теи, p=0,026, и скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана, p=0,049 (S_{фкмк})).

Заключение. На госпитальном этапе лечения пациентов с ИМпST и сохраненной ФВ ЛЖ выявлена отрицательная динамика ЭхоКГ показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию. Установлены положительные корреляционные связи между концентрацией PICP в сыворотке крови с S_{фкмк} и индексом Теи, указывающие на наличие связи процесса фибрирования миокарда с развитием диастолической дисфункции.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, маркеры фибрирования, диастолическая дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

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

Осокина А. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-7784-5824, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Поликутина О. В. — д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, ORCID: 0000-0001-7458-6962, Иванова А. В. — н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, ORCID: 0000-0001-7993-5789, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Рыженкова С. А. — очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2168-2106, Артемова Т. П. — очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-0210-3145, Барбараш О. Л. — директор, профессор, д.м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
osokav@kemcardio.ru, av.osokina80@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, ССС — сердечно-сосудистая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 09.10.2019

Рецензия получена 09.11.2019

Принята к публикации 20.01.2020



Для цитирования: Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. В., Иванова А. В., Груздева О. В., Рыженкова С. А., Артемова Т. П., Барбараш О. Л. Госпитальная динамика эхокардиографических показателей и их взаимосвязь с с-концевым пропептидом проколлагена I типа у больных инфарктом миокарда с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3553.
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3553

In-hospital changes of echocardiographic parameters and their relationship with the procollagen I C-terminal propeptide in patients with myocardial infarction and preserved left ventricle systolic function

Osokina A. V.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Polikutina O. V.¹, Ivanova A. V.¹, Gruzdeva O. V.¹, Ryzhenkova S. A.², Artemova T. P.², Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To study the changes of echocardiographic parameters and their relationship with the procollagen I C-terminal propeptide (PICP) during hospitalization of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and preserved left ventricular (LV) systolic function.

Material and methods. A total of 120 (100%) patients hospitalized with STEMI were examined. Upon admission, all patients underwent standard examinations to verify myocardial infarction (MI), including coronary angiography and, if necessary, coronary stent implantation. The mean values of LV ejection fraction (LVEF) were

40-49% in 3 patients (2,5%), <40% — in 31 patients (26%), LVEF was. We also analyzed patients with LVEF \geq 50%, n=86 (71,6%); mean age was 57,8 years. During the hospitalization, all patients received standard therapy; on the 1st and 12th day of MI, the PICP levels in venous blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In order to compare PICP values, a control group of healthy volunteers n=20 (100%) was formed, which were comparable by gender and age. In this group, the concentration of PICP was 179,2 [163.5; 194.9] ng/ml.

Results. By the 12th day, a significant decrease in the following parameters of the transmitral flow was revealed: DT ($p=0,049$), dE (0,012), Em (0,029), Em/ Am ($p=0,000$), Em/PICP ($p=0,001$). This indicates diastolic function deterioration. At the same time, by the end of hospitalization, systolic function deterioration was recorded in 15,1% of cases. Initially, a higher PICP on the 1st day relative to the control group tended to decrease the concentration by the 12th day, but the differences did not reach statistical significance ($p=0,466$). Correlation analysis showed a relationship between PICP and echocardiography (Tei index, $p=0,026$, and mitral annulus velocity, $p=0,049$).

Conclusion. At the hospital stage of treatment of patients with STEMI and preserved LVEF, a negative changes of echocardiography parameters characterizing diastolic dysfunction was revealed. Positive correlation was established between the concentration of PICP with mitral annulus velocity and the Tei index, indicating an association between the myocardial fibrosis and diastolic dysfunction.

Key words: myocardial infarction, markers of fibrosis, diastolic dysfunction.

Relationships and Activities: not.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Osokina A. V. ORCID: 0000-0002-7784-5824, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Polikutina O. V. ORCID: 0000-0001-7458-6962, Ivanova A. V. ORCID: 0000-0001-7993-5789, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Ryzhenkova S. A. ORCID: 0000-0002-2168-2106, Artemova T. P. ORCID: 0000-0003-0210-3145, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 09.10.2019 **Revision Received:** 09.11.2019 **Accepted:** 20.01.2020

For citation: Osokina A. V., Karetnikova V. N., Polikutina O. V., Ivanova A. V., Gruzdeva O. V., Ryzhenkova S. A., Artemova T. P., Barbarash O. L. In-hospital changes of echocardiographic parameters and their relationship with the procollagen I C-terminal propeptide in patients with myocardial infarction and preserved left ventricle systolic function. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3553. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3553

На протяжении многих десятилетий заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из основных причин инвалидизации и высокой смертности трудоспособного населения [1-3]. Неутешительным является и тот факт, что заболеваемость инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИмпСТ) демонстрирует свой рост среди молодого, чаще мужского, населения [4-6]. Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), как наиболее часто встречающегося позднего осложнения инфаркта миокарда (ИМ), все чаще прогрессирует на фоне сохраненной сократительной способности миокарда [7]. Доказано, что в течение первого года после перенесенного ИМ смертность от нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) варьирует в пределах 5-8%, в то время как через 5 лет частота летальных исходов сравнима со смертностью пациентов с сердечной недостаточностью (СН) на фоне систолической дисфункции [8]. В качестве одного из наиболее значимых механизмов формирования и прогрессирования диастолической дисфункции рассматривают фиброзирование миокарда ЛЖ. В настоящее время пристальное внимание исследователей направлено на изучение сывороточных маркеров фиброирования миокарда, в том числе предшественников коллагенов. В частности, обсуждаются маркеры, характеризующие степень активности синтеза и деградации коллагенов [9]. Особого внимания заслуживает С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), являющийся предшественником коллагена I типа [10]. Дискутабельным остаётся вопрос о взаимосвязях сывороточных биомаркеров фиброирования миокарда со структурными характеристиками сердца — показателями эхокардиографии (ЭхоКГ), в том числе после ИМ.

Цель исследования: оценить динамику ЭхоКГ показателей и их возможные взаимосвязи с PICP в госпитальном периоде у пациентов с ИмпСТ и сохраненной систолической функцией миокарда ЛЖ.

Материал и методы

Методом сплошной выборки в исследование включены 120 (100%) больных ИмпСТ, госпитализированных в стационар по экстренным показаниям в течение 7 мес. 2015г. Критерии включения в исследование 1) установленный диагноз ИмпСТ (Европейское общество кардиологов, 2015г); 2) подписанное пациентом информированное согласие; 3) возраст >18 лет; 4) острая СН по Killip I-III. Критерии невключения в исследование: 1) клинически значимая сопутствующая патология; 2) острый коронарный синдром (ОКС) как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ); 3) возраст пациента \geq 80 лет; 4) тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip — IV; 5) смерть больного в 1-е сут. госпитализации. Средний возраст выборки составил 57,8 лет. Мужчин 75,8% (n=91), женщин — 24,2% (n=29). Все женщины находились в постменопаузальном периоде. В стационаре всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные обследования для верификации ИМ. При поступлении всем пациентам выполнена коронарография (КГ) на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (General Electric, США) и выполнено ЧКВ со стентированием симптом-зависимой артерии.

ЭхоКГ исследование проводилось на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) (Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ, СН: ХСН и острая декомпенсированная СН, диагностика, профилак-

ка и лечение, 2018г). Определялись: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), размеры левого и правого предсердий (ЛП и ПП), общая сократимость миокарда, состояние клапанного аппарата, толщина стенок ЛЖ, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, аневризмы, повреждений папиллярных мышц и зон разрыва миокарда по стандартной методике, в двухмерном и одномерном режимах, и в режимах импульсной и непрерывно-волновой доплер-ЭхоКГ. Фракцию выброса ЛЖ, рассчитывали по формуле: $ФВ = (КДОЛЖ - КСОЛЖ) / КДОЛЖ \times 100\%$ (по методике Симпсона). Для диагностики диастолической дисфункции производилась оценка трансмитрального кровотока с помощью показателей: отношение пиковой скорости раннего диастолического (Е) и предсердного (А- $N=0,22-0,32$ мс) наполнения (отношение $E/A-N \geq 1$), время изоволюмической релаксации (ВИР), время потока раннего диастолического наполнения (DT) с помощью импульсной доплер-ЭхоКГ ($N=160-220$ мс), “e” — скорость раннего расслабления миокарда ЛЖ по мере подъема митрального кольца во время раннего наполнения ЛЖ, E/e' — соотношение E-волны кровотока на митральном клапане к e'-волне, время изоволюмического расслабления левого желудочка ($IVRT-N=70-90$ мс)). Проводился расчет индекса Теи по формуле: $IVCT + IVRT / ET$. Норма данного показателя у взрослых составляет $<0,4$. Более высокие его значения являются признаком сниженной систолической функции, значения $>1,0$ — являются признаком выраженной систолической и диастолической дисфункции.

В изучаемой выборке средние значения ФВ ЛЖ в диапазоне 40-49% были определены у трех пациентов (2,5%). У 26% ($n=31$) — ФВ ЛЖ имела значения $<40\%$. Окончательному анализу подверглась выборка пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, $n=86$ (71,6%).

В течение госпитального периода на 1-е сут. (первая точка определения) и 12-е сут. заболевания (вторая точка определения) всем больным определяли концентрацию P1СР в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов ВСМ Diagnostics (США). На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную терапию (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015г).

С целью сравнения значений изучаемых маркеров была сформирована контрольная группа здоровых добровольцев $n=20$ (100%), сопоставимая по возрасту (средний возраст 57,9 лет) и полу (мужчины — $n=15$ (75%), женщины — $n=5$ (25%)) с изучаемой выборкой. В группе контроля концентрация P1СР составила 179,2 [163,5; 194,9] ng/ml. В таблице 1 представ-

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные группы пациентов, подвергшихся окончательному анализу

Показатели	n	%
Мужчины	63	73,2
Женщины	23	27,7
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ² (по классификации ВОЗ))	24	28
Нарушение углеводного обмена	15	17,4
Курение на момент госпитализации	38	44,2
Курение в анамнезе	4	4,6
Артериальная гипертензия	61	70,9
Гиперхолестеринемия	18	21
Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца	3	3,5
Постинфарктный кардиосклероз	3	3,5
Клиника стенокардии в анамнезе	27	31,4
Клиника хронической сердечной недостаточности в анамнезе	10	11,6
Фибрилляция предсердий	2	2,3
Острое нарушение мозгового кровообращения (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования)	4	4,6
Заболевание периферических артерий	1	1,2
Хроническая болезнь почек	2	2,3
Чрескожное коронарное вмешательство (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования)	2	2,3

лены клинико-anamnestические сведения об изучаемой выборке.

Возраст пациентов составил 59 [52; 64] лет. Обращает внимание высокая распространенность у больных факторов сердечно-сосудистого риска. Так, $\sim 1/2$ всех пациентов были курильщиками на момент заболевания, $>2/3$ — имели длительный анамнез артериальной гипертензии (АГ). Кроме того, с достаточно большой частотой выявлялись гиперхолестеринемия (21,6%) и нарушения углеводного обмена (18%).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Динамика показателей в зависимых группах определялась с помощью критерия Вилкоксона. Зависимость между переменными определялась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) $<0,05$.

Результаты

Проведено сравнение показателей ЭхоКГ 1-х и 12-х сут. заболевания (табл. 2). Очевиден рост показателей ФВ ($p < 0,001$) и ударного объема ЛЖ ($p < 0,001$). Вместе с тем значительно уменьшились значения конечного систолического размера и объема.

Подобным образом сравнивались показатели трансмитрального кровотока (табл. 3). Видно, что

Таблица 2

Сравнение показателей ЭхоКГ в течение госпитального периода лечения

Показатель	1-е сутки госпитализации Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	12-е сутки госпитализации Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Фракция выброса левого желудочка, %	59,0 [54,0; 63]	62,0 [56,0; 65,0]	<0,0001
Конечный диастолический размер (см)	5,35 [5,1; 5,6]	5,4 [5,1; 5,6]	0,9463
Конечный систолический размер (см)	3,7 [3,5; 3,9]	3,6 [3,4; 3,9]	<0,0001
Конечный диастолический объем (мл)	135,0 [124,0; 154,0]	135,0 [124,0; 154,0]	0,8190
Конечный систолический объем (мл)	58,0 [51,0; 66,0]	54,0 [47,0; 66,0]	<0,0001
Левое предсердие (см)	4,0 [3,9; 4,2]	4,0 [3,9; 4,3]	0,8128
Правое предсердие (см)	4,1 [3,9; 4,4]	4,2 [4,0; 4,4]	0,3491
Правый желудочек (см)	1,8 [1,8; 1,8]	1,8 [1,8; 1,8]	0,4226
Межжелудочковая перегородка (см)	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,1614
Задняя стенка левого желудочка (см)	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,1614
Аорта (см)	3,5 [3,3; 3,6]	3,5 [3,4; 3,6]	0,0806
Конечный диастолический индекс (мл/м ²)	68,0 [64,0; 79,0]	70,0 [65,0; 81,5]	0,7794
Конечный систолический индекс (мл/м ²)	31,0 [25,0; 38,0]	27,5 [23,5; 34,0]	0,1000
Ударный объем (мл)	80,0 [73,0; 90,0]	84,0 [77,0; 92,0]	<0,0001
Масса миокарда (г)	234,0 [206,0; 264,0]	233,0 [206,0; 264,0]	0,2488
Индекс массы миокарда (г/м ²)	130,0 [102,0; 142,0]	125,0 [111,0; 140,0]	0,2048

Таблица 3

Сравнение показателей доплеровского исследования трансмитрального кровотока в течение госпитального периода лечения

Показатель	1-е сутки госпитализации	12-е сутки госпитализации	p
E (см/с)	57,0 [50,0; 70,0]	60,0 [49,0; 73,0]	0,6784
A (см/с)	70,0 [60,0; 79,0]	70,0 [58,0; 80,0]	0,6051
E/A	0,80 [0,71; 1,22]	0,79 [0,68; 1,21]	0,9869
ВИР (мс)	111,0 [104,0; 118,0]	106,0 [104,0; 118,0]	0,1298
IVRT (мс)	107,0 [104,0; 118,0]	106,0 [104,0; 118,0]	0,2310
DT(мс)	196,0 [170,0; 224,0]	189,5 [170,0; 222,0]	0,0494
AT (мс)	124,0 [111,0; 141,0]	131,0 [111,0; 137,0]	0,4603
ET (мс)	294,0 [280,0; 313]	287,0 [268,0; 303,0]	0,1386
dE (мс)	242,0 [222,0; 274,0]	238,0 [204,0; 272,5]	0,0124
dA (мс)	157,0 [132,0; 176,0]	157,0 [132,0; 176,0]	0,5720
IVCT (мс)	91,0 [85,0; 98,0]	90,0 [83,0; 97,0]	0,0128
Диастолическая жесткость	0,073 [0,060; 0,085]	0,071 [0,060; 0,080]	0,0533
Em	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0]	0,0290
Am	8,0 [6,9; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,2578
Em/Am	0,83 [0,71; 1,17]	0,75 [0,67; 1,12]	0,0003
E/Em	8,8 [7,6; 11,4]	9,0 [7,5; 10,43]	0,0838
СРМП (см/с)	41,0 [34,0; 48,0]	42,0 [35,0; 51,0]	0,0000
Em/СРМП	1,5 [1,13; 2,0]	1,3 [0,98; 1,84]	0,0015
Индекс Теи	0,70 [0,64; 0,75]	0,69 [0,65; 0,78]	0,552
S _{фзжк}	7 [6; 8]	7 [6; 8]	0,944

выраженно снизились значения DT (p=0,049), dE (0,012), Em (0,029), Em/Am (p<0,001), Em/СРМП (p=0,001).

В 1-е сут. заболевания выявлено 25 (29,1%) пациентов с признаками диастолической дисфункции. На 12-е сут. зафиксировано снижение ФВ ЛЖ <50%

у 13 человек (15,1%) и рост числа пациентов с проявлениями диастолической дисфункции.

Результат сравнения концентрации РСР 1-х и 12-х сут. заболевания демонстрирует некоторое снижение данного показателя, однако выявленные различия не имеют статистической значимости

и составляют: в 1-е сут. — 605,0 (560,0; 670,0), на 12-е сут. — 602,0 (598,0; 625,0), $p=0,466$, при этом существенно превышая концентрацию маркера в контрольной группе (рис. 1).

Проведение корреляционного анализа не позволило выявить взаимосвязи между общепринятыми ЭхоКГ показателями, характеризующими диастолическую функцию миокарда ЛЖ, и P1CP. Тем не менее, были получены связи между данным биомаркером и показателями ЭхоКГ (индекс Теи и скорость движения фиброзного кольца митрального клапана ($S_{\text{фкмк}}$)), которые так же позволяют оценивать состояние диастолической функции ЛЖ и помогают сформировать представление о характере течения заболе-

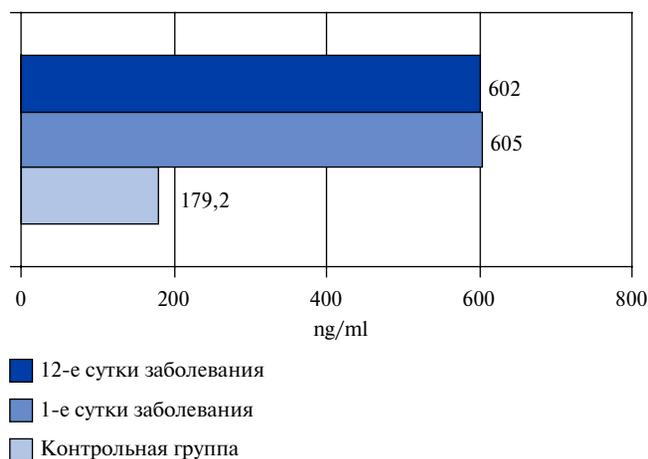


Рис. 1. Динамика P1CP на госпитальном этапе в сравнении с группой контроля.

вания (рис. 2). Однако при непосредственном сравнении значений индекса Теи и $S_{\text{фкмк}}$ в 1-е сут. заболевания и на 12-е, различия не выявлены.

На рисунке 2 видно, что концентрация P1CP на 1-е сут. ИМ имеет статистически значимые положительные корреляционные связи с индексом Теи ($p=0,026$) и с $S_{\text{фкмк}}$ ($p=0,049$). На 12-е сут. заболевания подобных связей установить не удалось.

Обсуждение

В рутинной практике клиницисты часто наблюдают пациентов с ХСН. Ранее данный синдром рассматривался как следствие нарушенной сократительной способности миокарда ЛЖ. Однако на протяжении уже нескольких десятков лет систолическая и диастолическая дисфункции рассматриваются как взаимосвязанные звенья одного глобального процесса — патологического ремоделирования миокарда [11]. В настоящей работе не были получены ожидаемые нами значимые связи между стандартными показателями, выявляющими диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ. Однако получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи иных показателей ЭхоКГ (индекса Теи и $S_{\text{фкмк}}$) с сывороточным биомаркером P1CP [12].

В литературе встречается достаточно информации, подтверждающей наличие связей индекса Теи с классом СН, с повышенным госпитальным риском развития внезапной смерти, острой СН, аритмий и ранней постинфарктной стенокардии. Данный индекс может применяться с целью оценки систоли-

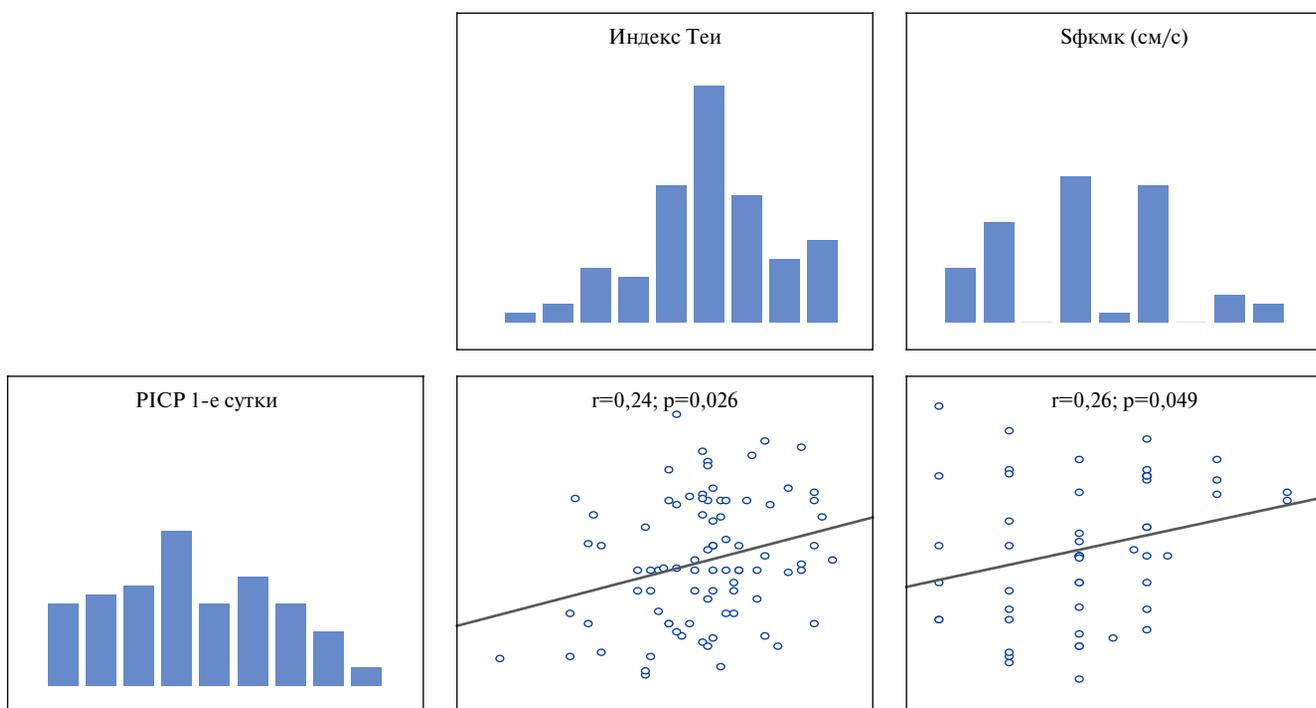


Рис. 2. Корреляционные связи между P1CP и показателями ЭхоКГ.

ческой функции ЛЖ [12]. Доказана его значимость и в оценке тяжести диастолической дисфункции ЛЖ. Расчет индекса Теи, предложенный Chuwa Tei в 1995г, является неинвазивным доплерометрическим индексом. Ограничением данной методики является техническая сложность одновременной корректной визуализации указанных потоков. Помимо технической сложности проведения исследования важно помнить, что на полученный результат влияют такие параметры, как частота сердечных сокращений и величина сердечного выброса. Все перечисленные выше аспекты значительно ограничивают применение данной методики в практике [13].

Следует отметить, что с момента внедрения данного показателя в клиническую практику доказана его более значимая прогностическая ценность для сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде после ИМ по сравнению с соотношением E/A и индексом движения стенки ЛЖ. Однако встречаются лишь единичные сведения о взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования и показателей ЭхоКГ, отражающих нарушение диастолической функции миокарда. Особый интерес к подобным комбинациям обусловлен неуклонным ростом числа пациентов с СН при сохраненной фракции выброса ЛЖ [7]. Цель подобного рода научных изысканий сводится к поиску прогностически значимого маркера для определения индивидуальной тактики ведения и своевременной коррекции терапии пациентов, находящихся в зоне риска прогрессирования СН, несмотря на сохраненную сократительную способность миокарда ЛЖ [14].

Внедрение в современную практику тканевой доплерографии позволило оценивать систолическую скорость и амплитуду движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов. Одним из информативных способов анализа функции миокарда ЛЖ в целом является оценка движения фиброзного кольца митрального клапана, чаще всего оценивается движение его латерального края. По данным литературы, встречаются различия в нормативных значениях скоростных показателей. Тем не менее, в ряде исследований было показано, что тканевая доплерография кольца митрального клапана предоставляет наиболее подробное и точное представление о состоянии глобальной диастолической функции ЛЖ, чем стандартные показатели трансмитрального кровотока. Установлено, что с уменьшением значения E и ростом значения A спектрограммы тканевого доплеровского исследования увеличиваются глобальные диастолические нарушения. Доказана взаимосвязь этих показателей с фракцией выброса ЛЖ. Данные Науменко Е. П. и др. (2014) свидетельствуют о том, что при СН с сохраненной ФВ максимальная систолическая $S_{фкмк}$ больше, чем у больных с систолической дисфункцией, но меньше по сравнению

с лицами без СН, что свидетельствует о субклиническом нарушении систолической функции. Максимальная систолическая $S_{фкмк}$ в режиме спектральной тканевой доплерографии 10 см/с и более позволяет отличать удовлетворительную глобальную сократимость ЛЖ от сниженной. Сочетание снижения максимальной $S_{фкмк}$ в раннюю диастолу <8,5 см/с и отношения $E/A < 1,0$ свидетельствует о псевдонормальном трансмитральном кровотоке (чувствительность 88%, специфичность 67%).

В проведенном исследовании $S_{фкмк}$, как и индекс Теи, продемонстрировал наличие значимой корреляционной связи с концентрацией P1СР на 1-е сут. ИМ. Доказано, что P1СР является предшественником коллагена I типа, особенностью которого являются волокна большого диаметра и многочисленные поперечные шивки. Именно P1СР ответственен за формирование фиброза миокарда диффузного характера, наиболее неблагоприятного в отношении прогноза СН [15].

При оценке госпитальной динамики показателей ЭхоКГ выявлено снижение ФВ ЛЖ <50% в 13 случаях. Зафиксировано увеличение числа ультразвуковых показателей со значениями, свидетельствующими в пользу ухудшения диастолической функции миокарда ЛЖ. Важно отметить, что клинических проявлений усугубления СН на госпитальном этапе лечения у пациентов не отмечалось. Возможно, данная отрицательная динамика и является начальным проявлением нарушения расслабления миокарда, с изменением лишь некоторых показателей и без участия общепринятых параметров диастолической функции миокарда ЛЖ в полном объеме. Тем не менее важно подчеркнуть, что именно на данном этапе важно выявлять пациентов, имеющих потенциальный риск развития СН с сохраненной ФВ.

Ограничение работы: исследование сывороточных биомаркеров в периферической крови не обладает 100% специфичностью, уступая морфологической диагностике фиброза, а именно определению объемной фракции коллагена (биопсии).

Заключение

В динамике госпитального этапа лечения пациентов с ИМпСТ и сохраненной ФВ ЛЖ установлено увеличение доли лиц с диастолической дисфункцией и некоторое ухудшение систолической функции миокарда, а также выявлена положительная корреляция маркера фиброза миокарда (P1СР) с индексом Теи и $S_{фкмк}$, что отражает связь процесса фиброобразования миокарда с развитием диастолической дисфункции.

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

Литература/References

1. Iskakov EB. Epidemiology of cardiovascular diseases. *Medicine and Ecology*. 2017;2(83):19-28. (In Russ.) Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина и экология*. 2017;2(83):19-28.
2. Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YuA, et al. Economic damage to cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156-66. (In Russ.) Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(2):156-66. doi:10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.
3. Diuzheva EV. The prevalence of risk factors for cardiovascular disease among the population of different countries. *Modern problems of science and education*. 2017;5. (In Russ.) Дюжева Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26898>
4. Bunova SS, Usacheva EV, Zamakhina OV. The dynamics of myocardial infarction incidence in the regions of the Russian Federation for the 11-year period (2002-2012). *Social aspects of public health*. 2015;1:3. (In Russ) Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012гг). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2015;1:3.
5. Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Starinskaya MA. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Russ J Cardiol*. 2017;(11):22-6. (In Russ.) Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):22-6. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-22-26.
6. Khera S, Kolte D, Gupta T, et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1961-72. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.865.
7. Shilov SN, Teplyakov AT, Yakovleva IV, et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):6-13. (In Russ.) Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., и др. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):6-13. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
8. Carrick D, Haig C, Rauhalampi SM, et al. Pathophysiology of myocardial remodeling in survivors of ST-elevation myocardial infarction revealed by native T1 mapping: inflammation, remote myocardium and prognostic significance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:52. doi:10.1186/1532-429X-17-S1-Q52.
9. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR. Angiotensin Receptor Nephrylsin Inhibitor LCZ696 Attenuates Cardiac Remodeling and Dysfunction After Myocardial Infarction by Reducing Cardiac Fibrosis and Hypertrophy. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8:71-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
10. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. *Terapevticheskij arxiv*. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
11. Atkov OYu. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. Edited by Atkov O. Yu. 2nd edition expanded and expanded. М.: Эксмо, 2015 p.456. (In Russ.) Атков О.Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. под ред. О.Ю. Атькова. 2-е изд., доп. и расшир. М.: Эксмо, 2015 с. 456. ISBN 978-5-699-55204-7.
12. Besli F, Basar C, Ekinozu I, et al. Relationship Between Tei Index and PEP-Derived Myocardial Performance Index in Sinus Rhythm. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):1112. doi:10.1097/MD.0000000000001112.
13. Kaplan S, Oztürk M, Kiriş G, Kaplan ST. Evaluation of the relationship between epicardial adipose tissue and myocardial performance (Tei) index. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014;15, 7(6):1598-602.
14. Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart Journal*;68(2016):83-7. doi:10.1016/j.ihj.2015.06.022.
15. Govorin AV, Ratsina EV, Fetisova NV, Sokolova NA. Blood level of collagen biomarkers and sulfated glycosaminoglycans in acute transmural myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(3):75-9. (In Russ.) Говорин А.В., Рацина Е.В., Фетисова Н.В., Соколова Н.А. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;3(131):75-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-3-75-79.

Механизмы и предикторы ишемической митральной регургитации в покое и при физической нагрузке у пациентов в ранней стадии инфаркта миокардаАдамян К. Г.^{1,2}, Чилингарян А. Л.¹, Мкртчян Н. Г.², Тунян Л. Г.^{1,2}**Цель.** Определение механизмов и предикторов ишемической митральной регургитации (ИМР) в покое и при физической нагрузке у пациентов в ранней стадии инфаркта миокарда (ИМ) различной локализации.**Материал и методы.** 77 пациентов с ниже-задним ИМ и 79 пациентов с передне-перегородочно-верхушечным ИМ (ПИМ) исследованы на 7-й день в покое и после физической нагрузки с определением степени ИМР по методу PISA, смещения заднемедиальной и переднелатеральной папиллярных мышц (ПМ), высоты смыкания митрального клапана (МК), систолической и диастолической площади митрального отверстия, объемов левого желудочка (ЛЖ), индекса сократимости ЛЖ, деформации инфарцированных сегментов, общей деформации ЛЖ, деформации и систолической диссинхронии ПМ.**Результаты.** ИМР встречалась чаще при нижнезаднем ИМ (42% vs 28%). При ПИМ и ИМР объемы ЛЖ были больше, а деформация ЛЖ меньше, чем у пациентов без ИМР. При нижнезаднем ИМ и ИМР различия наблюдались в показателях локальной сократимости и функции заднемедиальной ПМ. Различиями при ИМ обеих локализаций и ИМР по сравнению с ИМ без ИМР были площади митрального отверстия и диссинхрония ПМ. Степень ИМР после нагрузки не зависела от степени ИМР в покое. Предикторами ИМР в покое при ИМ обеих локализаций были апикальное смещение смыкания МК и площадь митрального отверстия. При нижнезаднем ИМ предикторами были также смещение заднемедиальной ПМ, деформация инфарцированных сегментов, диссинхрония ПМ, при ПИМ предикторами ИМР являлась площадь митрального отверстия. Предикторами ИМР после физической нагрузки при нижнезаднем ИМ были площади митрального отверстия, индекс сократимости, смещение и деформация заднемедиальной ПМ. При ПИМ предикторами ИМР после нагрузки были высоты смыкания МК и систолическая площадь митрального отверстия.**Заключение.** Исследование подтверждает роль изменения пространственной ориентации структур митрального аппарата при ИМ обеих локализаций, нарушений локальной сократимости при нижнезаднем ИМ и объема ЛЖ при ПИМ на раннем этапе болезни.**Ключевые слова:** ишемическая митральная регургитация, продольная деформация, диссинхрония папиллярных мышц.**Отношения и деятельность:** нет.¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван; ²НИИ кардиологии, Ереван, Республика Армения.

Адамян К. Г. — академик Академии наук РА, член президиума Академии наук, президент Ассоциации кардиологов Армении, заслуженный деятель науки РА, зав. кафедрой кардиологии постдипломного образования Ереванского госу-

дарственного медицинского университета им. М. Гераци, главный консультант директора НИИ кардиологии, научный руководитель инфарктного отделения НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-8838-3269, Чилингарян А. Л. — д. м. н., преподаватель кафедры кардиологии постдипломного образования, ORCID: 0000-0002-9821-7114, Мкртчян Н. Г. — соискатель, ORCID: 0000-0001-6447-2283, Тунян Л. Г.* — д. м. н., преподаватель кафедры кардиологии постдипломного образования; н. с. инфарктного отделения, ORCID: 0000-0002-3469-6144.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lusine@tunyan.com

ВСМК — высота смыкания митрального клапана, ДЗПМ — продольная деформация заднемедиальной папиллярной мышцы, ДПМО — диастолическая площадь митрального отверстия, ДППМ — продольная деформация переднелатеральной папиллярной мышцы, ЗПМ-МК — апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМ — инфаркт миокарда, ИМЛЖ — индекс массы ЛЖ, ИМР — ишемическая митральная регургитация, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема ЛП, ИОС — индекс общей сократимости, ИСФ — индекс сферичности, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НЗИМ — нижнезадний инфаркт миокарда, ПДИС — продольная деформация инфарцированных сегментов, ПДЛЖ — продольная деформация ЛЖ, ПИМ — передне-перегородочно-верхушечный инфаркт миокарда, ППМК — площадь систолического верхушечного прогиба створок митрального клапана, СДПМ — систолическая диссинхрония папиллярных мышц, ППМ-МК — апикальное смещение переднелатеральной папиллярной мышцы, СЗПМбок — боковое смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, СЗПМзад — заднее смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, СППМбок — боковое смещение переднелатеральной папиллярной мышцы, СППМзад — заднее смещение переднелатеральной папиллярной мышцы, ФВ — фракция выброса, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия.

Рукопись получена 08.12.2018**Рецензия получена** 03.02.2019**Принята к публикации** 17.04.2019**Для цитирования:** Адамян К. Г., Чилингарян А. Л., Мкртчян Н. Г., Тунян Л. Г. Механизмы и предикторы ишемической митральной регургитации в покое и при физической нагрузке у пациентов в ранней стадии инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3098. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3098**Mechanisms and predictors of ischemic mitral regurgitation at rest and on exertion in patients at early stage of myocardial infarction**Adamyanyan K. G.^{1,2}, Chilingaryan A. L.¹, Mkrtychyan N. G.², Tunyan L. G.^{1,2}**Aim.** Determination of the mechanisms and predictors of ischemic mitral regurgitation (IMR) at rest and on exertion in patients at early stage of myocardial infarction (MI).**Material and methods.** Seventy-seven patients with inferoposterior MI and 79 patients with anteroseptal apical MI were examined on the 7th day at rest and

after exertion. We determined the degree of IMR (according to the PISA method), posteromedial and anterolateral papillary muscle (PM) displacement, closure height of the mitral valve (MV), systolic and diastolic mitral valve orifice area, volume of the left ventricle (LV), LV contractility index, deformation of the

infarction regions, general LV deformation, deformation and systolic dyssynchrony of the PM.

Results. IMR was more common in inferior MI (42% vs 28%). LV volumes in cases with anteroapical MI and IMR were greater and LV deformation was less than in patients without IMR. In inferoposterior MI and IMR, differences were observed in the index of local contractility and function of the posteromedial PM. The differences in MI of both localizations and IMR compared with MI without IMR were the areas of the mitral orifice and dyssynchrony of the PM. The degree of IMR after exertion did not depend on the degree of IMR at rest. Predictors of IMR at rest in MI of both localizations were the apical displacement of MV closure and the area of the mitral orifice. In inferoposterior, posteromedial PM displacement, deformation of the infarcted areas, PM dyssynchrony were also predictors. In anteroapical MI, the area of the mitral orifice was the predictor of IMR. Predictors of anteroapical MI after physical exertion after inferior MI were mitral orifice areas, contractility index, displacement and deformation of the posteromedial PM. In anteroapical MI, the IMR predictors were MV closure height and systolic area of mitral orifice.

Conclusion. The study confirms the significance of changing the spatial orientation of the MV structures in MI of both localizations, impaired regional contractility in inferoposterior MI and LV volume in anteroapical MI at early stage of the disease.

Key words: ischemic mitral regurgitation; longitudinal deformation; papillary muscle dyssynchrony.

Relationships and Activities: not.

¹M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan; ²Research Institute of Cardiology, Yerevan, Republic of Armenia.

Adamyan K.G. ORCID: 0000-0001-8838-3269, Chilingaryan A.L. ORCID: 0000-0002-9821-7114, Mkrtchyan N.G. ORCID: 0000-0001-6447-2283, Tunyan L.G. ORCID: 0000-0002-3469-6144.

Received: 08.12.2018 **Revision Received:** 03.02.2019 **Accepted:** 17.04.2019

For citation: Adamyan K.G., Chilingaryan A.L., Mkrtchyan N.G., Tunyan L.G. Mechanisms and predictors of ischemic mitral regurgitation at rest and on exertion in patients at early stage of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3098. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3098

Ишемическая митральная регургитация (ИМР) является осложнением инфаркта миокарда (ИМ) и независимым предиктором заболеваемости и смертности [1, 2]. ИМР возникает при наличии нормальных створок митрального клапана (МК) в результате дисфункции и ремоделирования ЛЖ, дилатации митрального кольца, смещения папиллярных мышц (ПМ) [2, 3]. Эти процессы зависят как от размеров ИМ, так и его локализации [4]. ИМР является результатом изменения геометрической взаимосвязи ЛЖ и митрального аппарата, и она может изменяться как во времени, так и в зависимости от состояния покоя или физической нагрузки [5].

Целью исследования являлось изучение механизмов ИМР и ее динамики в покое и при нагрузке в ранней стадии ИМ различной локализации.

Материал и методы

В исследование включены 77 пациентов с первичным нижнезадним ИМ и 79 пациентов с острым передне-перегородочно-верхушечным ИМ (ПИМ) в возрасте 57 ± 5 лет, поступивших в стационар в течение 12 часов от начала ИМ.

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц одинакового возраста, пола и веса.

Критериями исключения служили наличие митральной недостаточности в анамнезе, структурные изменения МК, болезнь аортального клапана, нарушения ритма и проводимости, сахарный диабет и почечная недостаточность.

Пациентам проведено стентирование инфаркт-зависимой артерии.

Пациенты с ИМ каждой локализации разделены на две подгруппы согласно степени митральной регургитации 0-I или I-IV.

ФВ ЛЖ, индекс систолического объема левого предсердия, индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ), а также индексы общей и локальной сократимости ЛЖ рассчитаны согласно рекомендациям американского общества эхокардиографии на аппарате GE Vivid 7 [6].

Индекс сферичности ЛЖ рассчитывался как отношение конечно-систолического объема ЛЖ ($\times 100\%$) к объему гипотетической сферы $(4/3) \pi (d/2)^3$, где d диаметр длинной оси ЛЖ.

Высота смыкания створок МК (ВСМК) измерялась в 3-камерной позиции в конечную диастолу. Площадь поверхности верхушечного прогиба створок МК (ППМК), образованной митральным кольцом, створками МК, измерялась в 3-камерной позиции в среднюю систолу.



Рис. 1. Определение апикального смещения передней ПМ.



Рис. 2. Определение апикального смещения заднедиагональной ПМ.

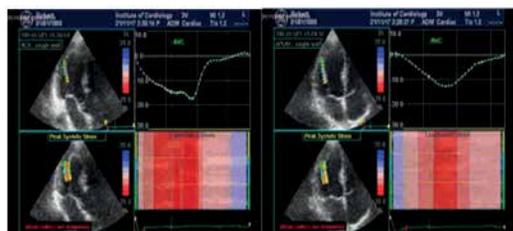


Рис. 3. Измерение деформации и диссинхронии ПМ.

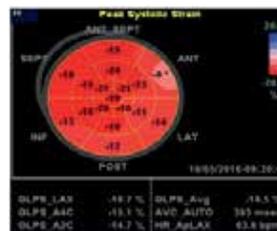


Рис. 4. Определение деформации ЛЖ и инфарцированных сегментов.

Апикальное смещение папиллярных мышц (ПМ) измерялось для переднелатеральной и заднемедиальной ПМ, соответственно (рис. 1, 2). Заднее и боковое смещение ПМ измерялось в парастернальной позиции по короткой оси на уровне ПМ [7].

Площадь митрального отверстия (ПМО) в систолу и диастолу рассчитывалась по формуле эллипса $\pi \cdot r1 \cdot r2 / 4$, где r1 и r2 переднезадний и межкомиссурный размеры МК, соответственно. Фракция укорочения МО рассчитывалась по формуле $100\% \times (\text{диастолическая ПМО} - \text{систолическая ПМО}) / \text{диастолическая ПМО}$.

Степень митральной регургитации (МР) оценивалась по методу PISA [8] с определением площади регургитационного отверстия (ПРО) и объема регургитации (РО). Выраженность МР определялась как I степень ($PO < 20$ мл или $ПРО < 0,20 \text{ см}^2$), II степень ($PO = 20-39$ мл или $ПРО = 0,20-0,29 \text{ см}^2$), III степень ($PO = 40-59$ мл или $ПРО = 0,30-0,39 \text{ см}^2$) и IV степень ($PO > 60$ мл или $ПРО > 0,40 \text{ см}^2$). Изменение степени ИМР определялось по изменению $ПРО \geq 0,1 \text{ см}^2$.

Функция ПМ исследовалась по методу отслеживания частиц (speckle tracking) в 4- и 3-камерной позициях для определения продольной деформации обеих

Таблица 1

Данные пациентов с НЗИМ и ПИМ с ИМР в покое

Параметры	НЗИМ	ПИМ	Контроль	P	A против B	A против C	B против C
	A	B					
Демографические и клинические данные							
Количество пациентов (n/%)	32/42	22/28	50	0,03	<0,001	<0,001	
Возраст (лет)	54±5	54±5	54±5	НД	НД	НД	
Пол, женщины (%)	43,2	38,3	34,6	НД	НД	НД	
ИМТ кг/м ²	26,4±3,2	25,9±3,0	25,5±3,1	НД	НД	НД	
Артериальная гипертония (%)	56,7	57,1	0	НД	НД	<0,001	
Дислипидемия (%)	72	76	32	НД	НД	<0,001	
Препараты							
Бета-блокаторы (%)	94	95	0	НД	НД	<0,001	
Ингибиторы АПФ (%)	92	97	0	НД	НД	<0,001	
Статины (%)	83	85	0	НД	НД	<0,001	
Спиронолактон (%)	39	41	0	НД	НД	<0,001	
Стандартная ЭхоКГ							
ИКСО (мл/м ²)	27,5±9,1	36,4±10,2	21,3±5,9	0,02	НД	0,01	
ИКДО (мл/м ²)	52,4±9,8	63,7±11,3	52,3±9,8	0,02	НД	0,01	
ИСФ (%)	16±5	16±9	15±7	НД	НД	НД	
ФВ (%)	52,3±6,2	45,4±4,1	58,7±4,3	0,01	0,03	0,01	
ИМЛЖ (гм/м ²)	110±19,8	114±21,4	73,6±18,4	НД	0,04	0,04	
ИОЛП (мл/ м ²)	29,5±5,1	29,2±5,3	27,8±4,7	НД	НД	НД	
Сократимость (ИЛС, ИОС)							
Нижняя стенка	5,8±1,5	4,3±1,1	3,0±0,0				
Нижне-перегородочная стенка	5,9±1,4	3,0±0,0	3,0±0,0	0,008	0,008	НД	
Задняя стенка	5,7±1,6	3,0±0,0	3,0±0,0	0,009	0,009	НД	
Боковая стенка	3,1±0,3	3,2±0,6	3,0±0,0	НД	НД	НД	
Передняя стенка	3,0±0,0	7,3±1,8	3,0±0,0	0,003	НД	0,003	
Передне-перегородочная стенка	3,0±0,0	6,9±1,9	3,0±0,0	0,004	НД	0,004	
ИОС	1,4±0,3	1,6±0,38	1,0±0,0	0,02		0,002	

ЭхоКГ митрального аппарата						
ВСМК (см)	0,97±0,23	0,98±0,21	0,86±0,19	НД	0,03	0,03
ППМК (мм ²)	163,4±63,4	166,3±68,2	121,6±37,4	НД	0,01	0,01
СПМО (мм ²)	564,6±114,2	486,7±117,6	342,6±114,2	0,01	НД	НД
ДПМО (мм ²)	715,4±128,3	681,2±119,4	594,6±117,2	0,01	НД	НД
ФУМО (%)	18±3	24±5	35±7	0,02	0,008	НД
ППМ-МК (см)	3,28±0,86	3,64±0,97	3,12±0,81	НД	НД	НД
ЗПМ-МК (см)	3,79±0,91	3,37±0,90	3,21±0,78	НД	НД	НД
СЗПМзад (мм)	4,5±1,9	3,1±1,8	2,4±1,3	0,02	0,01	НД
СЗПМбок (мм)	2,6±1,5	2,2±1,1	1,9±1,1	0,04	0,02	НД
СППМзад (мм)	2,4±1,2	2,6±1,5	2,1±1,2	НД	НД	НД
СППМбок (мм)	2,3±1,4	2,5±1,4	2,0±1,0	НД	НД	НД
ЭхоКГ отслеживание частиц						
ПДЛЖ (%)	-16,8±1,9	-14,6±1,8	-20,3±2,1	0,04	НД	0,01
ПДИС (%)	-9,2±6	-9,7±3	—	НД	—	—
ДППМ (%)	-13,9±1,2	-13,9±1,1	-15,8±1,7	НД	0,03	0,03
ДЗПМ (%)	-13,8±1,3	-15,1±1,2	-15,6±1,7	0,02	0,01	НД
СДПМ (мс)	38±11	42±14	16±9	НД	0,02	0,01

Сокращения: ВСМК — высота смыкания митрального клапана, ДЗПМ — продольная деформация заднемедиальной папиллярной мышцы, ДПМО — диастолическая площадь митрального отверстия, ДППМ — продольная деформация переднелатеральной папиллярной мышцы, ЗПМ-МК — апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМЛЖ — индекс массы ЛЖ, ИМР — ишемическая митральная регургитация, ИОЛП — индекс объема ЛП, ИОС — индекс общей сократимости, ИСФ — индекс сферичности, НЗИМ — нижнезадний инфаркт миокарда, ПДИС — продольная деформация инфарцированных сегментов, ПДЛЖ — продольная деформация ЛЖ, ПИМ — передне-перегородочно-верхушечный инфаркт миокарда, ППМ-МК — апикальное смещение переднелатеральной папиллярной мышцы, ППМК — площадь систолического верхушечного прогиба створок митрального клапана, СДПМ — систолическая диссинхрония папиллярных мышц, СЗПМбок/зад — направление смещения заднемедиальной папиллярной мышцы, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, СППМбок/зад — направление смещения переднелатеральной папиллярной мышцы, ФВ — фракция выброса, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия.

Таблица 2

Параметры с достоверными различиями у пациентов с ПИМ в зависимости от наличия ИМР в покое

Параметры	Нет ИМР (А)	ИМР (В)	Контроль (С)	P		
				А против В	А против С	В против С
ИКСО (мл/м ²)	32,8±8,4	36,4±10,2	21,3±5,9	<0,03	<0,01	<0,01
ИКДО (мл/м ²)	57,8±10,3	63,7±11,3	52,3±9,8	<0,02	<0,01	<0,01
СПМО (мм ²)	418,4±113,6	486,7±117,6	342,6±114,2	<0,05	<0,05	<0,02
ДПМО (мм ²)	656,3±121,3	681,2±119,4	594,6±117,2	<0,05	<0,05	<0,02
ФУМО (%)	29±7	24±5	35±7	<0,05	<0,05	<0,01
ПДЛЖ (%)	-15,2±1,5	-14,6±1,8	-20,3±2,1	<0,03	<0,05	<0,01
СДПМ (мс)	23±10	42±14	16±9	<0,01	<0,05	<0,01

Сокращения: ДПМО — диастолическая площадь митрального отверстия, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИМР — ишемическая митральная регургитация, ПДЛЖ — продольная деформация левого желудочка, СДПМ — систолическая диссинхрония папиллярных мышц, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия.

Таблица 3

Параметры с достоверными различиями у пациентов с НЗИМ в зависимости от наличия ИМР в покое

Параметры	Нет ИМР	ИМР	Контроль	А против В	А против С	В против С
СПМО (мм ²)	467,3±117,8	564,6±114,2	342,6±114,2	<0,02	<0,03	<0,01
ДПМО (мм ²)	697,2±124,2	715,4±128,3	594,6±117,2	<0,02	<0,03	<0,01
ФУМО (%)	28±5	18±3	35±7	<0,01	<0,02	<0,003
СДПМ (мс)	21±7	38±11	16±9	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛС (нижняя стенка)	5,2±1,3	5,8±1,5	3,0±0,0	<0,05	<0,02	<0,01
ИЛС (нижне-перегородочная стенка)	4,6±1,1	5,9±1,4	3,0±0,0	<0,05	<0,02	<0,01
ИЛС (задняя стенка)	4,8±1,2	5,7±1,6	3,0±0,0	<0,05	<0,03	<0,01
ЗПМ-МК (см)	3,35±0,86	3,79±0,91	3,21±0,78	<0,03	НД	<0,03

СЗПМзад (мм)	3,2±0,9	4,5±1,9	2,4±1,3	<0,02	<0,02	<0,01
СЗПМбок (мм)	2,1±1,2	2,6±1,5	1,9±1,1	<0,05	<0,03	0,02
ПДИС (%)	-12,7±4	-9,2±6	—	<0,03	—	—
ДЗПМ (%)	-11,3±1,4	-13,8±1,3	-15,6±1,7	<0,02	<0,01	<0,02

Сокращения: ДЗПМ — продольная деформация заднемедиальной папиллярной мышцы, ДПМО — диастолическая площадь митрального отверстия, ЗПМ-МК — апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМР — ишемическая митральная регургитация, ПДИС — продольная деформация инфарцированных сегментов, СДПМ — систолическая диссинхрония папиллярных мышц, СЗПМбок/зад — направление смещения заднемедиальной папиллярной мышцы, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия.

Таблица 4

Изменение ПРО при нагрузке у пациентов с НЗИМ

Разница показателей до и после нагрузки	Изменение ПРО после нагрузки		P	Корреляция с ПРО	
	Уменьшение, n=12 (37,5%)	Увеличение, n=20 (62,5%)		R	P
ЧСС (уд./мин)	32±15	35±14	НД	0,11	0,61
САД (мм рт.ст.)	28±15	29±10	НД	0,19	0,34
КСО (мл)	-12±11	-13±12	НД	0,12	0,27
КДО (мл)	-5,3±11	0,8±19	НД	0,14	0,35
ИСФ (%)	-3±4	-1±3	НД	0,12	0,39
ФВ (%)	7,3±6,4	7,9±6,8	НД	0,21	0,18
ОЛП (мл)	-1,3±2,3	-1,4±2,1	0,06	0,42	0,08
ВСМК (см)	-0,21±0,18	0,07±0,11	<0,002	0,65	0,01
ППМК (мм ²)	-1,2±1,9	0,6±2,1	<0,002	0,74	<0,002
СПМО (мм ²)	-51,3±72,4	62,2±52,1	0,01	0,52	0,02
ДПМО (мм ²)	-42,4±68,3	51,6±48,3	0,01	0,48	0,02
ФУМО (%)	2,3±11,4	-1,2±9,7	0,03	0,46	0,03
ППМ-МК (см)	-3,4±2,1	-3,2±1,9	НД	0,31	0,17
ЗПМ-МК (см)	-2,0±1,7	0,6±2,1	<0,03	0,57	<0,03
СЗПМзад	-2,5±1,7	1,1±1,5	<0,002	0,67	<0,005
СЗПМбок	-1,7±1,7	-0,5±1,5	<0,005	0,51	<0,005
СППМзад	-2,1±1,5	0,7±1,6	<0,002	0,60	<0,002
СППМбок	-1,3±1,0	0,9±1,1	НД	0,34	0,07
ИЛС (нижняя стенка)	-0,7±0,15	-0,3±0,12	<0,002	0,68	<0,002
ИЛС (нижне-перегородочная стенка)	-0,6±0,13	-0,2±0,14	<0,002	0,65	<0,002
ИЛС (задняя стенка)	-0,5±0,12	-0,3±0,11	<0,05	0,47	<0,05
ИЛС (боковая стенка)	-0,2±0,18	-0,1±0,11	НД	0,31	0,09
ИОС	-0,6±0,14	-0,24±0,13	<0,002	0,64	<0,002
ДППМ (%)	-1,3±0,7	-1,4±0,7	НД	0,28	0,12
ПДИС (%)	3,7±5	-1,8±4	<0,003	0,68	0,004
ДЗПМ (%)	-1,9±1,2	1,8±1,2	<0,001	0,78	<0,001
ПДЛЖ (%)	1,1±1,3	-0,8±1,8	НД	0,38	<0,07
СДПМ (мс)	2,1±1,5	6,9±3,2	<0,01	0,53	<0,01

Сокращения: ВСМК — высота смыкания митрального клапана, ДЗПМ — продольная деформация заднемедиальной папиллярной мышцы, ДПМО — диастолическая площадь митрального отверстия, ДППМ — продольная деформация переднелатеральной папиллярной мышцы, ЗПМ-МК — апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИОС — индекс общей сократимости, ИСФ — индекс сферичности, КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, ОЛП — объём левого предсердия, ПДИС — продольная деформация инфарцированных сегментов, ПДЛЖ — продольная деформация ЛЖ, ППМ-МК — апикальное смещение переднелатеральной папиллярной мышцы, ППМК — площадь систолического верхушечного прогиба створок митрального клапана, ПРО — площадь регургитационного отверстия, САД — систолическое артериальное давление, СДПМ — систолическая диссинхрония папиллярных мышц, СЗПМбок/зад — направление смещения заднемедиальной папиллярной мышцы, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, СППМбок/зад — направление смещения переднелатеральной папиллярной мышцы, ФВ — фракция выброса, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ПМ (рис. 3) [9]. Измерялись пики деформации обеих ПМ и время от начала комплекса QRS до пика деформации каждой ПМ (ВПД). Разница ВПД обеих ПМ определяла диссинхронию ПМ [10].

Сегментная и общая деформация ЛЖ измерялась в режиме отслеживания частиц (рис. 4). Деформация инфарцированных стенок ЛЖ определялась как отношение суммы показателей сегментной деформа-

Таблица 5

Изменение ПРО при нагрузке у пациентов с ПИМ

Разница показателей до и после нагрузки	Изменение ПРО после нагрузки		P	Корреляция с ПРО	
	Уменьшение, n=10 (45,5%)	Увеличение, n=12 (54,5%)		R	P
ЧСС (уд./мин)	34±12	36±15	НД	0,14	0,68
САД (мм рт.ст.)	30±17	28±14	НД	0,21	0,42
КСО (мл)	-14±9	-12±8	НД	0,18	0,24
КДО (мл)	-5,7±10	1,1±17	НД	0,24	0,28
ИСФ (%)	-4±4	-2±4	НД	0,27	0,21
ФВ (%)	6,5±6,1	7,4±6,3	НД	0,31	0,11
ОЛП (мл)	-1,2±2,4	1,1±2,0	0,07	0,39	0,09
ВСМК (см)	-0,24±0,14	0,13±0,14	<0,002	0,64	0,002
ППМК (мм ²)	-1,3±2,1	0,8±2,0	<0,002	0,74	<0,001
СПМО (мм ²)	-46,3±68,7	31,6±53,1	0,04	0,47	0,03
ДПМО (мм ²)	-38,1±39,4	37,4±42,6	0,03	0,43	0,04
ФУМО (%)	1,1±9,3	-0,9±8,2	0,04	0,42	0,04
ППМ-МК (см)	-3,1±1,9	1,2±1,7	<0,003	0,58	0,002
ЗПМ-МК (см)	-2,2±2,1	-0,6±1,2	<0,05	0,51	<0,05
СЗПМзад	-1,5±1,2	1,4±1,6	<0,004	0,63	0,03
СЗПМбок	-1,9±1,7	-1,5±1,2	НД	0,29	0,23
СППМзад	-1,7±1,3	0,9±1,4	<0,002	0,63	0,03
СППМбок	-1,4±1,1	0,9±1,1	НД	0,54	0,06
ИЛС (боковая стенка)	-0,1±0,19	-0,2±0,13	НД	0,31	0,09
ИЛС (передняя стенка)	-0,5±0,11	-0,3±0,10	НД	0,23	0,08
ИЛС (передне-перегородочная стенка)	-0,4±0,16	-0,2±0,15	НД	0,34	0,09
ИОС	-0,28±0,12	-0,21±0,15	НД	0,21	0,18
ДППМ (%)	-1,3±0,7	-1,4±0,7	НД	0,28	0,09
ДЗПМ (%)	-2,2±1,1	-1,9±1,3	НД	0,22	0,14
ПДИС (%)	1,3±0,9	0,7±0,8	НД	0,32	0,09
ПДЛЖ (%)	6,8±1,7	1,3±1,4	<0,003	0,65	<0,002
СДПМ (мс)	2,3±1,3	2,5±1,6	НД	0,21	0,14

Сокращения: ВСМК — высота смыкания митрального клапана, ДЗПМ — продольная деформация заднемедиальной папиллярной мышцы, ДПМО — диастолическая площадь митрального отверстия, ДППМ — продольная деформация переднелатеральной папиллярной мышцы, ЗПМ-МК — апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИОС — индекс общей сократимости, ИСФ — индекс сферичности, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ОЛП — объем левого предсердия, ПДИС — продольная деформация инфарктированных сегментов, ПДЛЖ — продольная деформация ЛЖ, ППМ-МК — апикальное смещение переднелатеральной папиллярной мышцы, ППМК — площадь систолического верхушечного прогиба створок митрального клапана, ПРО — площадь регургитационного отверстия, САД — систолическое артериальное давление, СДПМ — систолическая диссинхрония папиллярных мышц, СЗПМбок/зад — направление смещения заднемедиальной папиллярной мышцы, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, СППМбок/зад — направление смещения переднелатеральной папиллярной мышцы, ФВ — фракция выброса, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ции инфарктированных стенок и количества анализируемых сегментов.

Тредмил стресс ЭхоКГ проводилась до появления симптомов или достижения частоты сердечных сокращений 120 уд./мин. Изображения получены в течение первой минуты покоя. Улучшение сократимости оценивалось по повышению индекса сократимости ≥ 1 .

Статистический анализ проведен по программному пакету SPSS 21.0. Значения показателей даны как $m \pm SD$. Непрерывные параметры оценены по тесту Стьюдента и U-тесту Манн-Уитни. Значения $p < 0,05$ приняты как статистически достоверные.

Переменные были исследованы для определения нормального распределения и равных отклонений с использованием теста Колмогорова-Смирнова.

Корреляционный анализ проведен для оценки линейных зависимостей. Значения $R \geq 0,4$ считались достоверной корреляцией между параметрами.

Бинарный регрессионный анализ использован для выявления независимых предикторов ИМР.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клиниче-

Таблица 6

Предикторы ИМР (ПРО) в покое на 7-й день ИМ

Параметры	НЗИМ	ПИМ
ВСМК	0,03	0,01
ППМК	0,01	0,02
СПМО	0,01	0,04
ДПМО	0,03	0,03
ФУМО (%)	0,04	0,04
ЗПМ-МК	0,001	0,09
ПДИС	0,001	0,12
СДПМ	0,01	0,05
ИКДО	0,23	0,002
ИКСО	0,31	0,01
R ²	0,68	0,65

Сокращения: ВСМК — высота смыкания митрального клапана, ДПМО — диастолическая площадь митрального отверстия, ЗПМ-МК — апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, НЗИМ — нижнезадний инфаркт миокарда, ПДИС — продольная деформация инфарцированных сегментов, ПИМ — передне-перегородочно-верхушечный инфаркт миокарда, ППМК — площадь систолического верхушечного прогиба створок митрального клапана, СДПМ — систолическая диссинхрония папиллярных мышц, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия.

ских центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Количество пациентов с нижнезадним ИМ и ИМР в покое было достоверно больше по сравнению с пациентами с ПИМ и ИМР. Данные приведены в таблице 1. У пациентов с ИМ одинаковой локализации параметры отличались в зависимости от наличия ИМР (табл. 2, 3). Изменения степени ИМР после нагрузки у пациентов с ИМ обеих локализаций не зависело от степени ИМР в покое. Данные изменения ИМР после нагрузки приведены в таблицах 4, 5.

Предикторы ИМР в покое и после нагрузки отличались у пациентов с ИМ обеих локализаций (табл. 6, 7).

Обсуждение

Исследование посвящено выявлению механизмов раннего возникновения ИМР в покое и при нагрузке у пациентов с ИМ различной локализации. Исследования ИМР как в раннем периоде ИМ, так и в зависимости от локализации ИМ, малочисленны. Частота ИМР в популяции с ИМ составляет 50%, 38% имеют умеренную, а 12% пациентов среднюю и выраженную ИМР [2]. ИМР диагностируется у пациентов между 7 и 30 днями ИМ [4].

Мы провели исследование на 7-й день ИМ для раннего определения изменений, способствующих образованию ИМР. По нашим данным ИМР присут-

Таблица 7

Предикторы ИМР (ПРО) после нагрузки

Параметры	НЗИМ	ПИМ
ВСМК	0,005	0,001
ППМК	0,0001	0,002
СПМО	0,001	0,01
СЗПМзад	0,0001	0,04
ЗПМ-МК	0,02	0,07
ДЗПМ	0,0001	0,09
ПДИС	0,004	0,08
R ²	0,73	0,71

Сокращения: ВСМК — высота смыкания митрального клапана, ЗПМ-МК — апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы, НЗИМ — нижнезадний инфаркт миокарда, ПДИС — продольная деформация инфарцированных сегментов, ПИМ — передне-перегородочно-верхушечный инфаркт миокарда, ППМК — площадь систолического верхушечного прогиба створок митрального клапана, СЗПМбок/зад — направление смещения заднемедиальной папиллярной мышцы, СПМО — систолическая площадь митрального отверстия, ФУМО — фракция укорочения митрального отверстия.

ствует в ранние сроки ИМ и чаще у пациентов с нижнезадним ИМ. Для исследования сократимости ЛЖ и функции ПМ применен метод отслеживания частиц миокарда ЛЖ с определением ее деформации. По данным исследования, деформация инфарцированных сегментов являлась предиктором ИМР при нижнезаднем ИМ, а диссинхрония ПМ — предиктором ИМР при ИМ обеих локализаций. Работы, изучающие деформацию ПМ и их диссинхронию, малочисленны [9, 10], а исследования в раннем периоде ИМ отсутствуют. По нашим данным диссинхрония ПМ >30 мс прогнозирует ИМР.

Исследование проведено также для определения механизмов и предикторов ИМР при нагрузке.

Изменение сократимости при нагрузке изменяет силу воздействия на закрытие створок МК. Во время нагрузки возможны изменения геометрии ЛЖ, что может изменить ориентацию структур митрального аппарата и изменить степень ИМР. С другой стороны, повышение сократимости ПМ может увеличить оттягивание створок МК и усилить ИМР. ИМР в покое зависит от ПРО, градиента систолического давления через отверстие регургитации и продолжительности систолы [5]. В процессе нагрузки градиент систолического давления повышается, продолжительность систолы уменьшается и объем регургитации становится зависимым главным образом от площади отверстия.

По нашим данным степень ИМР при нагрузке у пациентов с ИМ не зависит от степени ИМР в покое.

У пациентов обеих подгрупп с изменением степени ИМР наблюдался одинаковый прирост частоты сердечных сокращений и систолического АД. Таким образом, укорочение систолы не влияет на степень ИМР. Исходные размеры ЛЖ, играющие роль в воз-

никновении ИМР в покое при ПИМ, не влияли на степень ИМР при нагрузке и не являлись предикторами изменения ИМР при нагрузке.

Фактически изменение степени ИМР при нагрузке не зависит от размеров и функции ЛЖ, а зависит от геометрии митрального аппарата.

Действительно, изменения высоты смыкания МК и систолическая площадь под створками МК при нагрузке коррелировали с площадью отверстия регургитации и являлись предикторами степени ИМР при нагрузке. Систолическая площадь митрального отверстия являлась предиктором изменения степени ИМР при нагрузке у пациентов с ИМ обеих локализаций.

Увеличение апикального смещения передней ПМ при нагрузке было связано с увеличением степени ИМР при ПИМ и коррелировало с площадью отверстия регургитации. Однако этот параметр не влиял на степень ИМР в покое у пациентов с ПИМ.

Направление регургитирующего потока различалось у пациентов обеих групп. Пациенты с нижнезадним ИМ имели эксцентрическую регургитацию, у пациентов с ПИМ ИМР имела более центральное направление. У пациентов с ПИМ апикальное смещение обеих ПМ приводит к более симметричному их смещению, что обеспечивает центральное направление ИМР. Нарушение сократимости сегментов ЛЖ

при нижнезаднем ИМ может привести к большему оттягиванию заднемедиальной ПМ, обеспечивая асимметричное смещение створок МК и эксцентрическую ИМР.

Уменьшение степени ИМР при нагрузке наблюдалось чаще у пациентов с нижнезадним ИМ в результате улучшения сократимости инфарктированной зоны, что приводило к уменьшению площади митрального отверстия, улучшению функции митрального кольца и ориентации заднемедиальной ПМ.

У пациентов с нижнезадним ИМ увеличение деформации заднемедиальной ПМ при нагрузке увеличивало степень ИМР из-за большего оттягивания створок МК в заднем направлении. У пациентов с ПИМ изменение деформации обеих ПМ не влияло на степень ИМР при нагрузке, а изменение деформации ЛЖ приводило к изменению степени ИМР.

Таким образом, у пациентов на раннем этапе ИМ ИМР имеет динамический характер, и ее интенсивность различается в покое и при нагрузке. Параметры, коррелирующие с наличием и степенью ИМР в покое и при нагрузке, как и предикторы ИМР, различны.

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

Литература/References

- Piérard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: Pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:2996-3005. doi:10.1093/eurheartj/ehq411.
- Varma PK, Krishna N, Jose RL, et al. Ischemic mitral regurgitation. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(4):432-9. doi:10.4103/aca.ACA_58_17.
- Meris A, Amigoni M, Verma A, et al. Mechanisms and predictors of mitral regurgitation after high-risk myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:535-42. doi:10.1016/j.echo.2012.01.006.
- Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J of Echocardiogr*. 2008;9:207-21. doi:10.1016/j.euje.2007.03.034.
- Szymanski C, Levine RA, Tribouilloy C, et al. Impact of mitral regurgitation on exercise capacity and clinical outcomes in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2011;108:1714-20. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.045.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Dudzinski DM, Hung J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:46. doi:10.1186/1476-7120-12-46.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611-44. doi:10.1093/ehjci/jet105.
- Tigen K, Karaahmet T, Dundar C, et al. The importance of papillary muscle dyssynchrony in predicting the severity of functional mitral regurgitation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a two dimensional speckle tracking echocardiography study. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:671-6. doi:10.1093/ejehocard/jeq040.
- Kılıçgedik A, Kahveci G, Gurbuz S, et al. Papillary muscle free strain in patients with severe degenerative and functional mitral regurgitation *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):339-46. doi:10.5935/abc.20170035.

Оценка влияния хронической бронхообструкции и фибрилляции предсердий на структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностьюЧесникова А. И.¹, Дзюрич Т. А.¹, Сафроненко В. А.¹, Коломацкая О. Е.¹, Баталина А. Ю.²**Цель.** Определить особенности структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).**Материал и методы.** В исследование включено 120 пациентов, которые распределены в 4 группы: основная группа — пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (n=29), 1-я группа — пациенты с ХОБЛ без сердечно-сосудистых заболеваний (n=28), 2-я группа — пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (n=30), 3-я группа — пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (n=33). Всем пациентам выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на аппарате MyLab70 ("Esaote", Италия).**Результаты.** При сравнении ЭхоКГ показателей сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с параметрами у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ установлены более низкие объемные показатели левого и правого предсердий (p=0,001 и p=0,004, соответственно), более высокие значения толщины стенки правого желудочка (ПЖ) (p<0,001), более низкие значения индексированной конечно-диастолической площади ПЖ (p=0,007) и его фракционного изменения площади (ФИП) (p=0,011), что позволяет судить о влиянии хронической бронхообструкции на ремоделирование сердца при данной сочетанной патологии. При сравнении структурно-функциональных показателей сердца у больных ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП установлены значимо большие размеры ПЖ (p=0,012), его индексированной конечно-систолической площади (p<0,001), а также выявлено снижение систолической функции ПЖ (фракции выброса (p=0,002), ФИП (p<0,001), систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана (p=0,012)) на фоне более высокого давления в малом круге кровообращения (p=0,001) у пациентов основной группы, что обусловлено выраженной гемодинамической нагрузкой на ПЖ при сочетанном влиянии ФП и хронической бронхообструкции.**Заключение.** Выявлены патогенетические особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ. Сравнительный анализ полученных результатов позволил судить о разных механизмах формирования ФП, оценить влияние как ФП, так и хронической бронхообструкции на структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с ХСН при данной сочетанной патологии.**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, структурно-функциональное ремоделирование.**Отношения и деятельность:** нет.¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²ГБУ Ростовской области Ростовская областная клиническая больница, Региональный сосудистый центр, Ростов-на-Дону, Россия.

Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Дзюрич Т. А.* — аспирант кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-3045-2820, Сафроненко В. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6965-5019, Коломацкая О. Е. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-2888-3194, Баталина А. Ю. — врач ультразвуковой диагностики отделения УЗД, ORCID: 0000-0001-5086-8930.

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

ИКДП — индексированная конечно-диастолическая площадь, ИКСП — индексированная конечно-систолическая площадь, ИМЛР — индексированный медиально-латеральный размер, ИО — индексированный объем, ИПЗР — индексированный передне-задний размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МКК — малый круг кровообращения, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДПЖ — систолическое давление в полости ПЖ, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФИП — фракционное изменение площади, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion).

Рукопись получена 12.01.2020**Рецензия получена** 03.02.2020**Принята к публикации** 14.02.2020**Для цитирования:** Чесникова А. И., Дзюрич Т. А., Сафроненко В. А., Коломацкая О. Е., Баталина А. Ю. Оценка влияния хронической бронхообструкции и фибрилляции предсердий на структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3713.
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3713**Effects of chronic airway obstruction and atrial fibrillation on the cardiac structure and function in patients with heart failure**Chesnikova A. I.¹, Dzurich T. A.¹, Safronenko V. A.¹, Kolomatskaya O. E.¹, Batalina A. Yu.²**Aim.** To study the cardiac remodeling in heart failure (HF) patients with atrial fibrillation (AF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).**Material and methods.** The study included 120 patients who were divided into 4 groups: the experimental group — patients with HF, AF and COPD (n=29), group 1 — patients with COPD, without cardiovascular disease (n=28), group 2 — patients with HF and COPD, without AF (n=30), group 3 — patients with HF and AF, without COPD (n=33). All patients underwent echocardiography using the MyLab70 Ultrasound System (Esaote, Italy).**Results.** In comparison with patients of group 3, patients of the experimental group had lower left and right atrial volumes (p=0,001 and p=0,004, respectively), higher right ventricular (RV) wall thickness (p<0,001), lower RV end-diastolic area index (p=0,007) and fractional area change (FAC) (p=0,011), which indicates the effect of chronic airway obstruction on cardiac remodeling in patients with combination of these pathologies. In comparison with patients of group 2, patients of the experimental group had significantly larger RV dimension (p=0,012) and higher RV end-systolic area index (p<0,001), as well as lower systolic RV function (ejection fraction

($p=0,002$), FAC ($p<0,001$), tricuspid annular plane systolic excursion ($p=0,012$) and higher pressure in the pulmonary circulation ($p=0,001$). This is due to high hemodynamic load on the RV related to AF and chronic airway obstruction.

Conclusion. The results of the study revealed features of cardiac remodeling pathogenesis in HF patients with AF and COPD. Comparative analysis of the results made it possible to indicate different mechanisms underlying AF, to assess the effects of both AF and chronic airway obstruction on the cardiac structure and function in patients with HF and combination of these pathologies.

Key words: heart failure, cardiac remodeling.

Relationships and Activities: not.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Vascular Center, Rostov-on-Don, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является неблагоприятным исходом структурно-функционального ремоделирования сердца. Ежегодно в Российской Федерации умирает около 6% больных с сердечной недостаточностью (СН) [1]. По данным зарубежных авторов, однолетняя смертность от ХСН в Европе составляет 6,4-7,2% [2].

Изменение функциональной активности предсердий с последующим нарушением диастолической и систолической функции левого желудочка (ЛЖ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) является частой причиной развития ХСН [3]. Научные работы последних нескольких лет указывают на неблагоприятное прогностическое значение ФП у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [4]. Прогноз у пациентов с ХСН и ФП во многом зависит от структурно-функционального состояния правого желудочка (ПЖ), которое часто нарушено у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [5]. Не вызывает сомнения, что ремоделирование ПЖ и ЛЖ у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями также является одной из ведущих причин развития СН. В ряде исследований установлено изменение объемных, структурных и функциональных показателей ЛЖ у пациентов с ХОБЛ без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [6].

Высокая встречаемость коморбидной патологии определяет необходимость изучения сочетанного влияния заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем на развитие и прогрессирование ХСН. В литературе отсутствуют данные о ремоделировании сердца у пациентов с ХСН при сочетании ФП и ХОБЛ, что и побудило к проведению настоящего исследования.

Целью исследования явилось определение особенностей структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ.

Материал и методы

Для реализации поставленных задач в исследование последовательно включали пациентов ($n=120$) после

Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Dzurich T. A. ORCID: 0000-0002-3045-2820, Safronenko V. A. ORCID: 0000-0002-6965-5019, Kolomatskaya O. E. ORCID: 0000-0003-2888-3194, Batalina A. Yu. ORCID: 0000-0001-5086-8930.

Received: 12.01.2020 **Revision Received:** 03.02.2020 **Accepted:** 14.02.2020

For citation: Chesnikova A. I., Dzurich T. A., Safronenko V. A., Kolomatskaya O. E., Batalina A. Yu. Effects of chronic airway obstruction and atrial fibrillation on the cardiac structure and function in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3713. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3713

выписки из стационара или достижения стабильного состояния в условиях амбулаторного лечения.

Критерии включения в исследование: наличие ХСН IIА-IIБ стадии и II-IV функционального класса (ФК), постоянной формы ФП, ХОБЛ вне обострения II-III стадии, подписанного пациентами информированного добровольного согласия.

Критерии исключения из исследования: гемодинамически значимые пороки сердца, ХСН I или III стадии, ХСН I ФК, декомпенсация ХСН, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в течение последних 6 мес., пароксизмальная или персистирующая формы ФП, наличие имплантированного электрокардиостимулятора, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 мес., ХОБЛ I или IV стадии, злокачественные новообразования, тяжелая патология печени или почек.

В зависимости от наличия ХОБЛ, ХСН и ФП, больные были распределены в 4 группы: основная группа — пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ ($n=29$), 1-я группа — пациенты с ХОБЛ без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ($n=28$), 2-я группа — пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП ($n=30$), 3-я группа — пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ ($n=33$).

Диагностику ХОБЛ осуществляли с учетом критериев постановки диагноза рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2017г и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества 2018г [7]. Диагноз ХСН был установлен на основании симптомов и клинических признаков, уровня маркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP — N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа) и данных эхокардиографии (ЭхоКГ) в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН 2017г [8].

Наличие ФП подтверждено результатами электрокардиограммы и/или суточного мониторинга электрокардиограммы. Все пациенты имели постоянную форму ФП.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа сравнения, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа сравнения, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа сравнения, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p _{mg}
Возраст, лет	57,8±8,5	62,7±8,4 p ₂₋₁ =0,45	73,8±6,1 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ =0,007	67,2±9,9 p ₄₋₁ =0,035 p ₄₋₂ =0,68 p ₄₋₃ =0,17	0,009
Длительность ФП, лет	-	-	5 [3;9]	5 [3;10] p ₄₋₃ =0,898	-
Длительность ХОБЛ, лет	7 [5;10]	6 [4;10]	-	8 [5;15]	0,662
ХСН (стадии, %)	-				0,765
IIА		76,67	69,7	68,96	
IIБ		23,33	30,3	31,04	
ХСН (ФК, %)	-				0,002
II		60	78,8	34,5	
III		36,7	15,1	37,9	
IV		3,3	6,1	27,6	
ХОБЛ (стадия, %)					0,793
II	50	43,3	-	51,7	
III	50	56,7	-	48,3	

Примечание: p — достоверность различий, p_{mg} — межгрупповое сравнение, p₂₋₁ — сравнение 2 и 1 групп, p₃₋₁ — сравнение 3 и 1 групп, p₃₋₂ — сравнение 3 и 2 групп, p₄₋₁ — сравнение основной и 1 групп, p₄₋₂ — сравнение основной и 2 групп, p₄₋₃ — сравнение основной и 3 групп.

Характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ были значимо старше пациентов с ХОБЛ без ССЗ (p<0,001), пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП (p=0,008). Установленные различия связаны с высокой распространенностью коморбидности у пациентов старшего возраста (старше 65 лет). Группы больных были сопоставимы по стадиям ХСН и ХОБЛ, а также по длительности ФП и ХОБЛ.

До включения в исследование пациенты 3-й группы принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента значимо чаще в сравнении больными 2-й группы (p=0,016) и основной группы (p=0,047). Вместе с тем у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ антагонисты рецепторов ангиотензина II типа использовались достоверно чаще в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ (p=0,047), а бета-блокаторы чаще при сравнении с больными ХСН и ХОБЛ без ФП (p=0,001). Кроме того, необходимость в назначении диуретических препаратов была значимо выше у пациентов основной группы в сравнении с пациентами во 2-й и 3-й группах (p=0,008 и p=0,001, соответственно). Основные классы лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ у пациентов разных групп назначались одинаково часто.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца использовали ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ

исследования, которые проводили на ультразвуковом сканере MyLab70 (“Esaote”, Италия) с использованием трансоракальных датчиков 3,5/5,0 МГц при помощи левого парастернального, апикального, субкостального, супрастернального и правого парастернального доступов в одномерном, импульсно-волновом, доплеровском режимах и режиме цветного картирования. Показатели интерпретировали в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (2015г) [9].

Работа одобрена к выполнению локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 22/15 от 24.12.2015г), все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи прикладной программы STATISTICA 10.0 (производитель StatSoft Inc., США). Проверка выборки на соответствие нормальному распределению проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±σ). При сравнении количественных показателей при нормальном распределении использовался дисперсионный анализ. Количествен-

Таблица 2

Эхокардиографические показатели левых отделов сердца в исследуемых группах

Показатели	Группа	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа сравнения, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа сравнения, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа сравнения, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p_{mg}
ИПЗР ЛП, мм/м ²		19,05 [18,23;21,39]	20,1 [19,05;21,79] $p_{2,1}=0,917$	23,41 [21,85;25,24] $p_{3,1}<0,001$ $p_{3,2}=0,001$	20,22 [19,17;22,46] $p_{4,1}=0,877$ $p_{4,2}=0,969$ $p_{4,3}=0,001$	<0,001
ИМЛР ЛП, мм/м ²		25 [21,94;28,27]	27,18 [23,91;29,59] $p_{2,1}=0,851$	29,98 [27,71;31,49] $p_{3,1}<0,001$ $p_{3,2}=0,023$	25,68 [23,96;29,13] $p_{4,1}=0,904$ $p_{4,2}=0,999$ $p_{4,3}=0,008$	0,001
ИВНР ЛП, мм/м ²		26,37 [23,79;27,18]	27,18 [25,0;29,61] $p_{2,1}=0,547$	32,91 [30,57;34,75] $p_{3,1}<0,001$ $p_{3,2}<0,001$	29,51 [26,85;32,09] $p_{4,1}=0,009$ $p_{4,2}=0,841$ $p_{4,3}=0,063$	<0,001
ИОЛП, мл/м ²		25,43 [22,78;28,16]	32,04 [27,13;37,27] $p_{2,1}=0,018$	48,29 [40,78;55,35] $p_{3,1}<0,001$ $p_{3,2}<0,001$	32,99 [27,32;38,92] $p_{4,1}=0,006$ $p_{4,2}=0,999$ $p_{4,3}=0,001$	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²		134,25 [108,54;147,08]	152,38 [138,89;182,68] $p_{2,1}=0,109$	171,29 [150,09;194,33] $p_{3,1}=0,002$ $p_{3,2}=0,989$	149,77 [131,18;185,66] $p_{4,1}=0,079$ $p_{4,2}=0,994$ $p_{4,3}=0,990$	0,003
ИОТ		0,45 [0,39;0,49]	0,50 [0,48;0,53] $p_{2,1}=0,004$	0,51 [0,49;0,58] $p_{3,1}<0,001$ $p_{3,2}=0,999$	0,49 [0,46;0,50] $p_{4,1}=0,228$ $p_{4,2}=0,964$ $p_{4,3}=0,077$	<0,001
ФВ, %		61 [58;64]	58 [56;61] $p_{2,1}=0,321$	58 [51;60] $p_{3,1}=0,009$ $p_{3,2}=0,997$	58 [54;62] $p_{4,1}=0,011$ $p_{4,2}=0,998$ $p_{4,3}=0,999$	0,018
$V_{E/A}$ МК, м/с		0,72 [0,59;0,78]	0,71 [0,58;0,74] $p_{2,1}=0,244$	-	-	-

Примечание: p — достоверность различий, p_{mg} — межгрупповое сравнение 4-х групп, $p_{2,1}$ — сравнение 2 и 1 групп, $p_{3,1}$ — сравнение 3 и 1 групп, $p_{3,2}$ — сравнение 3 и 2 групп, $p_{4,1}$ — сравнение основной и 1 групп, $p_{4,2}$ — сравнение основной и 2 групп, $p_{4,3}$ — сравнение основной и 3 групп.

Сокращения: ИПЗР ЛП — индексированный передне-задний размер левого предсердия, ИМЛР ЛП — индексированный медиально-латеральный размер левого предсердия, ИВНР ЛП — индексированный верхне-нижний размер левого предсердия, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс относительной толщины стенок, ФВ — фракция выброса, $V_{E/A}$ МК — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка через митральный клапан.

ные данные, отличающиеся от нормального распределения, и порядковые данные описаны медианой и интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). Для сравнения четырех групп использовали критерий ANOVA Краскела-Уоллиса. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p_{mg} < 0,05$. Далее группы попарно сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми признавались различия величин при уровне $p < 0,017$ — в случае сравнения трёх групп, $p < 0,013$ — при сравнении четырёх групп. Качественные показатели описаны в виде абсолютных и относительных величин, которые сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. В зависимости от значений абсолютных частот в клетках таблицы сопряженности

использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Взаимосвязь между показателями анализировали непараметрическим методом Спирмена. Корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение результатов ЭхоКГ основной группы со 2-й и 3-й группами проводили попарно для определения влияния как ХОБЛ, так и ФП на ремоделирование левых и правых отделов сердца.

При сравнении результатов ЭхоКГ у пациентов основной (ХСН, ФП и ХОБЛ) и 3-й группы (ХСН и ФП без ХОБЛ) выявлены статистически значимо более низкие линейные и объемные параметры левого предсердия (ЛП) (индексированный передне-

Таблица 3

Эхокардиографические показатели правых отделов сердца в исследуемых группах

Показатели	Группа	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа сравнения, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа сравнения, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа сравнения, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p_{mg}
ИПЗР ПП, мм/м ²		18,29 [16,57;18,57]	18,33 [16,99;19,57] $p_{2-1}=0,990$	21,37 [19,95;22,3] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}<0,001$	20,2 [18,26;21,51] $p_{4-1}=0,008$ $p_{4-2}=0,114$ $p_{4-3}=0,228$	<0,001
ИМЛР ПП, мм/м ²		23,17 [21,2;24,29]	22,95 [21,7;25,84] $p_{2-1}=0,993$	29,22 [25,36;31,32] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}<0,001$	23,3 [21,92;26,4] $p_{4-1}=0,979$ $p_{4-2}=0,984$ $p_{4-3}<0,001$	<0,001
ИВНР ПП, мм/м ²		26,37 [23,79;27,18]	27,18 [25,0;29,61] $p_{2-1}=0,831$	32,91 [30,57;34,75] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}=0,002$	29,51 [26,85;32,09] $p_{4-1}=0,004$ $p_{4-2}=0,304$ $p_{4-3}=0,516$	<0,001
ИОПП, мл/м ²		19,82 [17,72;22,08]	21,23 [18,1;27,75] $p_{2-1}=0,830$	36,07 [32,29;42,15] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}<0,001$	27,85 [23,53;31,07] $p_{4-1}=0,004$ $p_{4-2}=0,328$ $p_{4-3}=0,004$	<0,001
ПЖ, мм/м ²		28 [26;29]	28 [27;30] $p_{2-1}=0,671$	29,5 [27,5;30] $p_{3-1}=0,218$ $p_{3-2}=0,996$	30 [29;31] $p_{4-1}<0,001$ $p_{4-2}=0,012$ $p_{4-3}=0,092$	<0,001
ИКДП ПЖ, см ² /м ²		13,06 [11,81;14,77]	14,83 [13,89;16,40] $p_{2-1}=0,070$	15,99 [15,24;17,48] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}=0,046$	14,52 [13,82;15,98] $p_{4-1}=0,239$ $p_{4-2}=0,998$ $p_{4-3}=0,007$	<0,001
ИКСП ПЖ, см ² /м ²		6,49 [5,83;6,81]	7,73 [7,01;8,74] $p_{2-1}=0,084$	9,79 [9,28;10,63] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}<0,001$	9,84 [9,29;10,71] $p_{4-1}<0,001$ $p_{4-2}<0,001$ $p_{4-3}=0,999$	<0,001
стПЖ, мм		5 [5;5]	7 [6;8] $p_{2-1}<0,001$	5 [5;7] $p_{3-1}=0,074$ $p_{3-2}=0,006$	8 [6;8] $p_{4-1}<0,001$ $p_{4-2}=0,997$ $p_{4-3}<0,001$	<0,001
СДПЖ, мм рт.ст.		30 [30;30]	30 [30;35] $p_{2-1}=0,995$	35 [30;45] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}=0,025$	40 [32;45] $p_{4-1}<0,001$ $p_{4-2}=0,001$ $p_{4-3}=0,993$	<0,001
ФВ, %		49 [45;55]	48 [40;55] $p_{2-1}=0,998$	45 [39;50] $p_{3-1}=0,065$ $p_{3-2}=0,570$	39 [36;46] $p_{4-1}<0,001$ $p_{4-2}=0,002$ $p_{4-3}=0,297$	<0,001
ФИП, %		52,0 [48,15;55,56]	48,0 [43,75;50,0] $p_{2-1}=0,552$	38,29 [36,67;41,15] $p_{3-1}<0,001$ $p_{3-2}=0,001$	32,14 [28,57;33,33] $p_{4-1}<0,001$ $p_{4-2}<0,001$ $p_{4-3}=0,011$	<0,001
TAPSE, мм		18 [16;20]	16 [14;19] $p_{2-1}=0,158$	15,5 [14;17,5] $p_{3-1}=0,013$ $p_{3-2}=0,998$	13,5 [12;15,5] $p_{4-1}<0,001$ $p_{4-2}=0,012$ $p_{4-3}=0,036$	0,004

Примечание: p — достоверность различий, p_{mg} — межгрупповое сравнение 4-х групп, p_{2-1} — сравнение 2 и 1 групп, p_{3-1} — сравнение 3 и 1 групп, p_{3-2} — сравнение 3 и 2 групп, p_{4-1} — сравнение основной и 1 групп, p_{4-2} — сравнение основной и 2 групп, p_{4-3} — сравнение основной и 3 групп.

Сокращения: ИПЗР ПП — индексированный передне-задний размер правого предсердия, ИМЛР ПП — индексированный медиально-латеральный размер правого предсердия, ИВНР ПП — индексированный верхне-нижний размер правого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, ПЖ — размер правого желудочка, ИКДП ПЖ — индексированная конечно-диастолическая площадь правого желудочка, ИКСП ПЖ — индексированная конечно-систолическая площадь правого желудочка, стПЖ — толщина стенки правого желудочка, СДПЖ — систолическое давление в полости правого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФИП — фракционное изменение площади, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

задний размер (ИПЗР) ($p=0,001$), индексированный медиально-латеральный размер (ИМЛР) ($p=0,008$), индексированный объем (ИО) ($p=0,001$) у пациентов основной группы (табл. 2). Показатель ИОЛП как у пациентов 3-й группы, так и у пациентов основной группы существенно превышал соответствующий объем у больных 1-й группы (ХОБЛ без ССЗ) ($p>0,013$).

Анализ данных настоящего исследования позволил установить отсутствие статистически значимой разницы линейных и объемных характеристик ЛЖ у пациентов исследуемых групп. Все пациенты с ХСН имели преимущественно сохраненную ФВ ЛЖ, значения которой достоверно не отличались у пациентов основной, 2-й и 3-й групп. Диастолическая функция ЛЖ у пациентов основной и 3-й группы не оценивалась в связи с невозможностью достоверного определения показателей трансмитрального потока на фоне постоянной формы ФП.

При сравнительной оценке ЭхоКГ параметров правого предсердия (ПП) у пациентов основной группы установлен статистически значимо меньший ИМЛР ($p<0,001$) и ИО ПП ($p=0,004$), чем у пациентов 3-й группы (табл. 3).

Наряду с этим в основной группе больных установлено статистически значимо более высокое значение толщины свободной стенки ПЖ ($p<0,001$), а также более низкие значения индексированной конечно-диастолической площади (ИКДП) ПЖ ($p=0,007$) и фракционного изменения площади (ФИП) ($p=0,011$), чем у больных 3-й группы (ХСН и ФП без ХОБЛ) (рис. 1).

Следует отметить, что систолическое давление в полости ПЖ (СДПЖ) у пациентов основной и 3-й группы (с ХСН и ФП без ХОБЛ) не различалось и существенно превышало показатель у больных ХОБЛ без ССЗ ($p<0,001$).

При анализе ЭхоКГ показателей у пациентов основной и 2-й группы (ХСН и ХОБЛ без ФП) значимые различия показателей левых отделов сердца не выявлены ($p>0,013$). Однако у больных основной группы установлены статистически значимо более высокие значения размеров ПЖ ($p=0,012$), его индексированной конечно-систолической площади (ИКСП) ($p<0,001$), а также более низкие показатели систолической функции ПЖ (ФВ, ФИП, систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана — TAPSE) на фоне более высокого давления в малом круге кровообращения (МКК) ($p=0,001$). Следует отметить, что в настоящем исследовании изучение взаимосвязи показателей функциональной активности миокарда ПЖ у пациентов основной группы позволило установить прямую корреляцион-

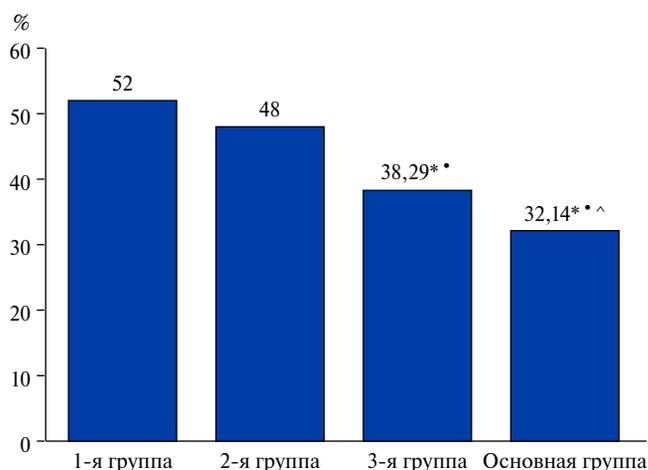
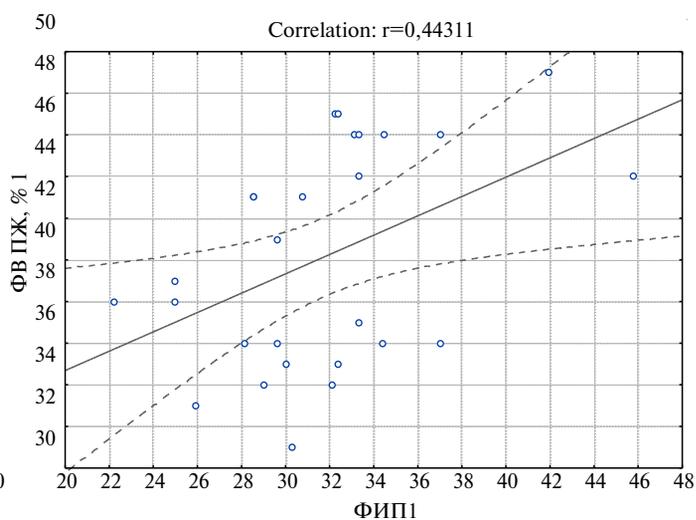
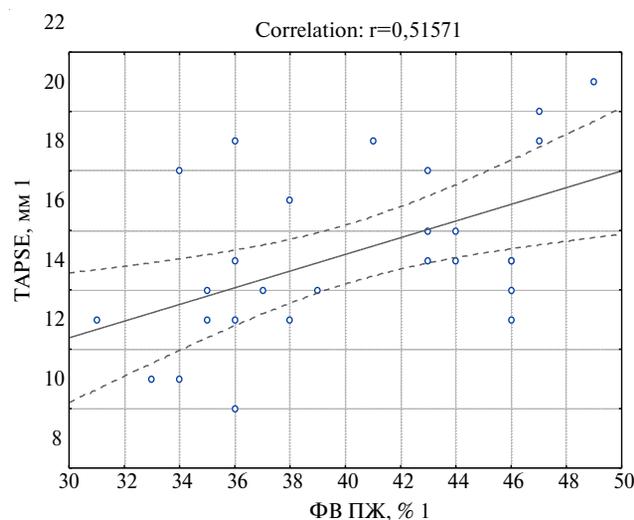


Рис. 1. Показатели фракционного изменения площади ПЖ у пациентов исследуемых групп.

Примечание: * — $p<0,013$ в сравнении с группой ХОБЛ без ССЗ, * — $p<0,013$ в сравнении со группой ХСН и ХОБЛ без ФП, ^ — $p<0,013$ в сравнении с группой ХСН и ФП без ХОБЛ.



95% confidence

95% confidence

Рис. 2. Взаимосвязь ФВ ПЖ с показателями TAPSE и ФИП у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ.

ную связь между ФВ и значениями TAPSE ($r=0,516$, $p=0,006$), а также между ФВ и ФИП ($r=0,443$, $p=0,021$) (рис. 2).

Обсуждение

Выявленные различия линейных и объемных показателей предсердий у пациентов основной и 3-й группы, несмотря на наличие нарушений ритма сердца у больных обеих групп, обусловлены, прежде всего, разными механизмами развития ФП. Согласно данным литературы, одной из причин формирования ФП у пациентов с ХОБЛ является реактивный фиброз на фоне гипоксии, воспалительного процесса и окислительного стресса, а не только дилатация полости предсердий [10, 11]. Кроме того, нельзя исключить и влияние медикаментозной терапии ХОБЛ, улучшающей функциональное состояние бронхолегочной системы, на параметры правых и левых отделов сердца, в частности, предсердий. Ранее в научных работах сообщалось о положительном влиянии бронхолитической терапии и глюкокортикостероидов на показатели систолического давления в легочной артерии, систолической и диастолической функции ПЖ и ЛЖ [12]. Наличие сопоставимой постнагрузки на ПЖ (СДПЖ) обусловлено наличием постоянной ФП в исследуемых группах, которая, как известно, приводит к быстрому развитию стойкой легочной гипертензии. Однако на уровень систолического давления в легочной артерии и структурно-функциональные изменения правых отделов сердца у пациентов основной группы оказывала влияние и хроническая бронхообструкция. Так, у пациентов основной группы установлено статистически значимо более высокое значение толщины свободной стенки ПЖ ($p<0,001$), свидетельствующее о наличии гипертрофии ПЖ, и, как следствие, более низкие значения ИКДП ПЖ ($p=0,007$) и ФИП ($p=0,011$).

Установленные различия структурно-функциональных параметров ПЖ у пациентов основной группы при сравнении со 2-й группой (ХСН и ХОБЛ без ФП) получены при отсутствии значимой разницы в длительности, стадии ХОБЛ и частоте встречаемости хронического легочного сердца ($p>0,05$). Наличие постоянной формы ФП у пациентов основной группы, оказывающей существенное влияние на уро-

вень легочной гипертензии, очевидно, определило более высокую постнагрузку на ПЖ. По-видимому, асинхронные сокращения миокарда предсердий и их неполноценная систола при ФП способствуют увеличению конечного диастолического давления в ЛП, повышению систолического давления в МКК с последующим увеличением базального размера ПЖ и его ИКСП. Известно, что дилатация податливого ПЖ сопровождается нарушением сократительной способности мышечных волокон и снижением его систолической функции [13], что подтверждено в настоящем исследовании более низкими значениями ФВ, ФИП и TAPSE у пациентов основной группы.

Заключение

Таким образом, выявлены патогенетические особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ.

Сравнительный анализ полученных результатов позволил судить о разных механизмах формирования ФП в зависимости от наличия ХОБЛ, оценить влияние как ФП, так и хронической бронхообструкции, на структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с СН при данной сочетанной патологии. Использование дополнительных параметров оценки функциональной активности ПЖ позволит оптимизировать ЭхоКГ исследование сердца у пациентов с ФП и ХОБЛ с целью ранней диагностики ХСН.

Учитывая высокую распространенность ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных ФП и ХОБЛ, перспективным представляется дальнейшее изучение и поиск показателей, позволяющих оценить функциональную активность ЛЖ и ПЖ у коморбидных пациентов.

Следует отметить, что, рассуждая о влиянии сопутствующей патологии на патогенетические особенности ремоделирования сердца при ХСН, необходимо учитывать первопричину развития СН, которую сложно определить в рутинной практике у коморбидных пациентов.

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

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-25. doi:10.1002/ehf.566.
3. Osmolovskaya YF, Romanova NV, Zhirov IV, et al. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Meditsinskij sovet*. 2016;10:93-7. (In Russ.) Осмоловская Ю. Ф., Романова Н. В., Жиров И. В., и др. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2016;10:93-7. doi:10.21518/2079-701X-2016-10-93-97.
4. Vinogradova NG, Fomin IV, Poljakov DS, et al. Effectiveness of control over hemodynamic indexes and prognosis for patients with CHF and atrial fibrillation in real-life clinical practice. *Kardiologija*. 2018;58(8S):43-53. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Фомин И. В., Поляков Д. С., и др. Эффективность контроля гемодинамических показателей и прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. *Кардиология*. 2018;58(8S):43-53. doi:10.18087/cardio.2440.
5. Melnichenko OV, Nekrasov AA, Kuznetsov AN. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Biomed*. 2011;1(2):71-3.
6. Huang YS, Feng YC, Zhang J. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:81-7. doi:10.2147/CIA.S71878.
7. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiiskoe respiratornoe obschestvo*. (In Russ.) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Российское респираторное общество*. http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf (2018).
8. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). *Journal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.20171.2346.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Guidelines and standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. doi:10.1093/ehjci/jev014.
10. Khidirova LD, Jahontov DA, Zenin SA. Role fibrosis markers to stratify risk of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and ekastakardialnoy pathology. *Ural'skij meditsinskij zhurnal*. 2018;12(167):165-9. (In Russ.) Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А. Маркеры фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией и некоронарогенной патологией. *Уральский медицинский журнал*. 2018;12(167):165-9. doi:10.25694/URMJ.2018.12.27.
11. Grigorjan SV, Azarapetjan LG, Adamjan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):71-6. (In Russ.) Григорян С. В., Азарпетян Л. Г., Адамян К. Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
12. Burnashkina ON, Selezneva NM, Kotlyarov AA. Changes in some hemodynamic parameters in obstructive pulmonary disease. *Evrasiiskii Soyuz Uchenykh (ESU)*. (Eurasian Union of Scientists). 2015;7(16):28-31. (In Russ.) Бурнашкина О. Н., Селезнёва Н. М., Котляров А. А. Изменение некоторых показателей гемодинамики при обструктивных заболеваниях легких. *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2015;7(16):28-31.
13. Galyavich AS, Rafikov AJu. Methods of assessment of the right ventricular function. *Kardiologija*. 2015;55(9):91-7. (In Russ.) Галявич А. С., Рафиков А. Ю. Методы оценки функции правого желудочка. *Кардиология*. 2015;55(9):91-7.

Пятилетняя динамика факторов риска и коморбидности соматических заболеваний у больных со стенокардией напряженияУгурчиева П. О.¹, Дидигова Р. Т.¹, Худяков М. Б.², Мамедов М. Н.²**Цель.** Оценка пятилетней динамики факторов риска и коморбидности соматических заболеваний в когорте больных со стенокардией напряжения.**Материал и методы.** В исследование были включены 320 больных (143 мужчин и 177 женщин в возрастном диапазоне 40-69 лет) ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения функционального класса (ФК) I-III, прошедших обследование в 2012г в трех медицинских центрах Республики Ингушетия. В 2017г пациенты были приглашены на повторное комплексное обследование, включая анкетирование, проведение инструментальных и биохимических исследований.**Результаты.** За пятилетний период наблюдения отмечается увеличение числа мужчин со стенокардией напряжения III ФК до 45%, аналогичная тенденция — среди женщин. Наибольшая динамика отслеживается по заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Как среди мужчин, так и среди женщин отмечается его трехкратное увеличение за период наблюдения. Исходно и в динамике среди мужчин в 2 раза чаще диагностировалась хроническая обструктивная болезнь легких по сравнению с женщинами, что может быть связано с табакокурением. В когорте отмечается небольшой прирост уровня общего холестерина, среди женщин эти изменения носят статистически значимый характер. Однако целевых уровней достигают не более 20% пациентов. Продемонстрировано достоверное увеличение показателя гликемии за 5 лет в когорте мужчин и женщин со стенокардией напряжения.**Заключение.** Таким образом, за 5 лет наблюдения отмечается нарастание клинических симптомов стенокардии напряжения, которая ассоциируется с увеличением частоты некоторых соматических заболеваний и выраженности основных поведенческих и биологических факторов риска.**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, динамика, факторы риска, сопутствующие соматические заболевания.**Отношения и деятельность:** нет.¹Ингушский государственный университет, Магас; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Угурчиева П. О. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-5465-4526, Дидигова Р. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-2441-0146, Худяков М. Б. — ведущий инженер отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-7869-2030, Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике, ORCID: 0000-0001-7131-8049.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — холестерин, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 28.01.2020**Рецензия получена** 06.02.2020**Принята к публикации** 14.02.2020**Для цитирования:** Угурчиева П. О., Дидигова Р. Т., Худяков М. Б., Мамедов М. Н. Пятилетняя динамика факторов риска и коморбидности соматических заболеваний у больных со стенокардией напряжения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3730.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3730

Five-year changes of somatic risk factors and comorbidities in patients with angina of effortUgurchieva P. O.¹, Didigova R. T.¹, Khudyakov M. B.², Mamedov M. N.²**Aim.** To assess five-year changes of somatic risk factors and comorbidities in patients with angina of effort.**Material and methods.** The study included 320 patients (143 men and 177 women aged 40-69 years) with coronary artery disease (CAD), class I-III angina of effort. Patients underwent examinations in 2012 in three medical centers of the Republic of Ingushetia (Russia), and in 2017 they were invited for a second complex examination with questionnaires, biochemical analysis, and instrumentation.**Results.** Over the five-year follow-up, there was an increase of men with class III effort angina up to 45%; a similar trend was observed in women. Both men and women experienced a three-fold increase in the incidence of type 2 diabetes. Initially and during the follow-up, chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed 2 times more often in men than in women, which may be associated with smoking. A small increase in the total cholesterol level was recorded in the cohort; among women, these changes were significant. Target levels reach no more than 20% of patients. A significant increase of blood glucose levels over the 5-year period was observed in a cohort of men and women with effort angina.**Conclusion.** Over the 5-year follow-up, there was a clinical deterioration of the effort angina, which is associated with an increase in the incidence of some somatic diseases and the severity of the main behavioral and biological risk factors.**Key words:** angina of effort, changes, risk factors, somatic comorbidities.**Relationships and Activities:** not.¹Ingush State University, Magas; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Ugurchieva P. O. ORCID: 0000-0001-5465-4526, Didigova R. T. ORCID: 0000-0003-2441-0146, Khudyakov M. B. ORCID: 0000-0002-7869-2030, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

Received: 28.01.2020 **Revision Received:** 06.02.2020 **Accepted:** 14.02.2020**For citation:** Ugurchieva P. O., Didigova R. T., Khudyakov M. B., Mamedov M. N. Five-year changes of somatic risk factors and comorbidities in patients with angina of effort. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3730. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3730

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические и сахарный диабет заняли во второй половине XX века в развитых и развивающихся странах основное место среди причин развития осложнений и фатальных случаев [1]. В России ХНИЗ являются причиной 75% всех смертей взрослого населения. При этом на долю ССЗ приходится ~57%, а на долю онкологических — 15% всех смертельных исходов. В отдельных регионах России частота ССЗ и других ХНИЗ различается [2].

Традиционно в регионе Северного Кавказа заболеваемость и смертность от ССЗ были ниже по сравнению со среднестатистическими показателями по России. Однако в настоящее время на Северном Кавказе сложилась напряженная эпидемиологическая ситуация, связанная с резким ростом заболеваемости системы кровообращения и смертности. Например, в структуре причин общей смертности населения Республики Ингушетия болезни системы кровообращения составляют 49%. Из них на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных болезней приходится, соответственно, 44,1% и 27,5%. Этой тенденции способствует ряд причин: социально-экономические проблемы, общее социальное напряжение, обусловленное локальными вооруженными конфликтами, неадекватное обеспечение лекарственными средствами медицинской техникой и др. [3]. С другой стороны, отмечается высокая распространенность некоторых основных факторов риска ССЗ. Так, в 1998г больных с артериальной гипертензией (АГ) зарегистрировано — 5252 человек, в 1999г — 7002 человек, в 2000г — 12010 человек. Интересно, что из 25% (3967 человек) относится к категории впервые установленной АГ [4].

Опыт развитых стран показал, что реализация научно обоснованных профилактических и лечебных мер позволяет в течение 15-20 лет снизить смертность от ССЗ и в целом ХНИЗ в 2 и более раз. Модификация образа жизни и снижение уровней факторов риска может предупредить или замедлить развития заболевания и осложнений [5, 6]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2009), 8 факторов риска обуславливают до 75% смертности основных ХНИЗ. К ним относятся курение, пагубное потребление алкоголя, нерациональное питание, недостаток физической активности, ожирение, АГ, гиперхолестеринемия и повышенный уровень глюкозы в крови.

В последнее время также широко обсуждается коморбидность соматических заболеваний в реальной клинической практике. Было продемонстрировано, что в 60-70% случаев у одного и того же пациента выявляется два и более соматических заболеваний [7]. В некоторых случаях между ними имеется патогенетическая и причинно-следственная связь. В совокупности они ухудшают качество и продолжительность жизни пациентов.

Отслеживание динамики факторов риска ХНИЗ и коморбидности соматических заболеваний может определить приоритеты вторичной профилактики при ИБС.

Целью настоящего исследования явилась оценка пятилетней динамики факторов риска и коморбидности соматических заболеваний в когорте больных со стенокардией напряжения.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 320 больных (143 мужчин и 177 женщин в возрастном диапазоне 40-69 лет) ИБС, стенокардией напряжения функционального класса (ФК) I-III степени, прошедшие обследование в 2012г в трех медицинских центрах Республики Ингушетия [3]. В 2017г пациенты были приглашены на повторное комплексное обследование, включая анкетирование, проведение инструментальных и биохимических исследований.

Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте 45-74 лет (возрастной диапазон при повторном обследовании);
- Стенокардия напряжения ФК I-III, в сочетании или без инфаркта миокарда в анамнезе;
- Наличие сахарного диабета (СД), заболеваний желудочно-кишечного тракта, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других внутренних органов.

Критерии исключения:

- Возраст до 45 лет и старше 74 лет;
- Нарушения ритма сердца высоких градаций по Lown-Wolf;
- Пороки сердца и сосудов;
- Миокардиты, миокардиодистрофии;
- Почечная, печеночная недостаточность;
- Заболевания крови;
- Дыхательная недостаточность II-III ст.;
- Онкологические заболевания (3-4 ст.);
- Эндогенные психические заболевания.

В 2012 и 2017гг всем пациентам проводились нижеперечисленные исследования [3].

Стандартный опрос. Для данного исследования использовалась анкета, разработанная экспертами ВОЗ, предназначенная для проведения клинических и эпидемиологических исследований.

Информация и сведения о респонденте не разглашаются и являются конфиденциальными. Доступ к этим документам имеет непосредственный исследователь, локальные руководители, координаторы и руководитель проекта.

Анкета состоит из нижеперечисленных частей:

- Паспортные данные;
- Антропометрические данные;
- Статус курения;
- Употребление алкоголя;
- Сведения о наследственной отягощенности по ССЗ и СД;

- Физическая активность;
- Статус питания;
- Психологический статус, включая оценку уровня тревоги, депрессии и хронического стресса;
- Анамнез по состоянию основных систем и органов, перенесенным заболеваниям и операциям, наличию хронических заболеваний, климактерический статус для женщин;
- Вопросник Роуза;
- Таблица для биохимических анализов;
- Форма для расшифровки электрокардиограммы (ЭКГ) в покое.

Анкета является главным документом — основным материалом для проведения статистической обработки.

Клинико-инструментальные исследования. Пациентам проводилось измерение антропометрических параметров (окружность талии, расчет индекса массы тела).

Офисное измерение артериального давления (АД) проводилось стандартным сфигмоманометром на правой руке пациента в стандартном положении после пятиминутного отдыха.

Всем пациентам проводилась регистрация ЭКГ в покое в 12 отведениях. Описание ЭКГ проводилось по схеме, специально разработанной для этого исследования (адаптирована из стандартов Миннесотского кода, Rose G., Blackburn H., 1968).

Лабораторные исследования. Анализы определялись централизованно в одной лаборатории, прошедшей федеральную стандартизацию (Республиканская клиническая больница).

Забор крови. Кровь из локтевой вены брали утром натощак после 12-часового голодания с минимальной венозной окклюзией в вакутейнеры или пробирки. Кровь центрифугировали в течение 10-15 мин при 2500 об./мин и температуре 4° С. Объем крови, взятой натощак, составляет 20 мл. Сыворотку получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об./мин и температуре 4° С.

Содержание общего холестерина (ОХС) (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов на автоанализаторе биохимическом автоматическом “Сапфир 400”, фотокolorиметрическим методом.

Концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на биохимический анализатор “Сапфир 400”. Для верификации СД проводилось повторное тестирование на следующий день, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией (или очевидными симптомами).

Оценка эффективности коррекции основных факторов риска ИБС, стенокардии напряжения. Адекватность коррекции АД, гиперхолестеринемии и СД 2 типа

оценивалась как достижение целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.), уровня ОХС (<4,5 ммоль/л) и глюкозы (<6,1 ммоль/л) натощак на фоне соответствующей специфической терапии.

Все параметры биохимических анализов вводились в специальную таблицу индивидуальной карты респондента.

ИБС диагностировали на основании данных анамнеза, физикального и инструментального обследования, включая стандартный опросник ВОЗ на выявление болей в грудной клетке при физическом напряжении и наличии перенесенного инфаркта миокарда, изменений на ЭКГ, характерных для стенокардии и перенесенного инфаркта миокарда по Миннесотскому коду.

Сопутствующие соматические заболевания регистрировались на основании заключений специалистов, зафиксированных в историях болезней и амбулаторных картах [3].

Этические нормы. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов получено письменное информированное согласие. При заборе и обработке медицинских документов этические нормы были соблюдены.

Статистический анализ. Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE. Редактирование и статистический анализ осуществлялся программой SAS (Statistical Analysis System). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Для расчета статистической достоверности использовались стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа. В таблицах и рисунках полученные значения представлены как, n (%) и $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Проспективное исследование было посвящено оценке клинического состояния и динамике факторов риска пациентов со стенокардией напряжения в коморбидности с другими соматическими заболеваниями. С этой целью пациенты наблюдались на протяжении пяти лет. Пациенты за это время находились под наблюдением врачей по месту жительства. Регулярный осмотр проходили не более 30% пациентов.

В когорте пациентов из трех городов и районов Республики Ингушетия 44,5% составили мужчины (59,9±0,49 лет) и 55,5% женщины (59,5±0,39 лет). В момент первого обследования, у 60% мужчин была

Таблица 1

Динамика клинического состояния по основному заболеванию

	Мужчины, n=143		Женщины, n=178	
	2012 год	2017 год	2012 год	2017 год
Стенокардия напряжения ФК II	84 (58,7%)	68 (47,5%)*	102 (57,3%)*	82 (46%)
Стенокардия напряжения ФК III	50 (35%)	65 (45,4%)*	65 (36,5%)	87 (48,8%)**
Стенокардия напряжения ФК IV	6 (4,2%)	10 (7%)	9 (5%)	13 (7,3%)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ достоверность различия по сравнению с исходными данными.

Таблица 2

Динамика частоты сопутствующих заболеваний

	Мужчины, n=143		Женщины, n=178	
	2012 год	2017 год	2012 год	2017 год
Артериальная гипертензия	106 (74,1%)	123 (86%)*	126 (70,8%)	150 (84,3%)*
Ожирение	13 (7,3%)	25 (17,5%)**	19 (10,7%)	36 (20,2%)**
СД, в т. ч. осложнённый	8 (+6) (5,6%)	23** (16%)	14 (+7) (7,8%)	37** (20,8%)
ХОБЛ	26 (18%)	38 (26,6%)	16 (8,9%)	20 (11,2%)
Гастроудоденит	18 (12,6%)	23 (16%)	7 (4%)	12 (6,7%)
ЯБЖ	16 (11%)	27 (18,8%)	5 (2,8%)	11 (6,2%)
Хронический пиелонефрит	7 (4,8%)	13 (9%)	6 (3,4%)	9 (5%)
Хронический холецистит	30 (21%)	38 (26,6%)	20 (11,2%)	32 (17,9%)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ достоверность различия по сравнению с исходными данными.

диагностирована стенокардия напряжения ФК II, через пять лет ее частота уменьшилась и составила 47,5% (табл. 1). Каждый третий мужчина во время включения в исследование имел стенокардию напряжения ФК III, за пятилетний период отмечалось увеличение числа мужчин с этой степенью стенокардии до 45%. Выраженная стенокардия исходно была обнаружена менее чем 5% случаев, однако за время наблюдения число пациентов со стенокардией напряжения ФК IV увеличилось до 7%. Среди женщин отмечается аналогичная тенденция. За пятилетний период наблюдения число пациентов с ФК III увеличилось до 50% за счет нарастания клинических симптомов у лиц стенокардией напряжения ФК II. Частота ФК IV степени среди женщин в динамике нарастала в 1,5 раза меньше по сравнению с мужчинами. Эти данные согласуются результатами аналогичных проспективных исследований [8, 9].

Согласно полученным результатам, наряду с основным заболеванием наблюдается и динамика частоты соматических заболеваний, которые были диагностированы с помощью клинического осмотра, инструментальных и биохимических исследований. Наряду с этим в амбулаторных картах проанализированы и записи специалистов.

АГ является наиболее частым сопутствующим заболеванием при ИБС и очевидно, что ее нарастание негативно влияет на качество и прогноз жизни пациентов со стенокардией напряжения [10]. При первом обследовании было продемонстрировано, что

средняя длительность течения АГ среди мужчин и женщин составляла $5,4 \pm 0,27$ лет и $6,1 \pm 0,26$ лет ($p < 0,05$), соответственно [3]. Так, за пятилетний период наблюдения отмечается увеличение ее частоты на 16% среди мужчин, что составило 86% при повторном обследовании через пять лет. Такая же тенденция наблюдается среди женщин со стенокардией напряжения (табл. 2). Наибольшая динамика отмечается по заболеваемости СД 2 типа. Как среди мужчин, так и среди женщин отмечается его трехкратное увеличение за пятилетний период наблюдения. Исходно СД страдали до 8% пациентов со стенокардией напряжения, что сопоставимо со средними популяционными показателями России, которые относятся к регионам высокого риска развития СД. Известно, что между ИБС и СД имеется причинно-следственная связь. СД ускоряет развитие атеросклероза и ее клинических осложнений. Однако, в литературе имеются данные о том, что ИБС может предшествовать и ускорить развитие СД. Этому может способствовать увеличение выраженности предикторов — факторов риска, как и ряд патогенетических механизмов: дисфункция эндотелия, окислительный и воспалительные процессы [11]. Одним из факторов, способствующих развитию диабета у больных со стенокардией, является ожирение. В настоящем исследовании отмечается ее двукратное увеличение, как среди мужчин, так и среди женщин. При этом частота ожирения оказалась несколько выше среди женщин. Исходно и в динамике среди мужчин в 2 раза чаще диагности-

Таблица 3

**Антропометрические показатели
в динамике**

	В 2012 году	В 2017 году
Мужчины		
ИМТ, кг/м ²	26,6±0,24	28,4±0,3*
Окружность талии в см	95,79±0,51	98,75±0,59*
Женщины		
ИМТ, кг/м ²	27,58±0,25	29,21±0,27*
Окружность талии в см	86,7±0,51	90,68±0,55*

Примечание: * — p<0,001 достоверность различия по сравнению с исходными данными.

рована ХОБЛ по сравнению с женщинами, что возможно связано с табакокурением. Еще одним часто выявляемым соматическим заболеванием является хронический холецистит. В литературе опубликованы данные о связи между ИБС и хроническим холециститом, хотя механизмы до конца не ясны. Одним из механизмов рассматривается нарушение липидного обмена. Отмечается также небольшое увеличение частоты таких заболеваний как пиелонефрит и язвенная болезнь желудка.

Как было указано выше, в формирование и развитие клинических осложнений хронических соматических заболеваний важную роль имеют не только немодифицируемые факторы риска, но и ряд поведенческих и биологических факторов риска [8, 9, 12]. В таблице 3 представлена динамика средних показателей двух важных антропометрических показателей. Исходно, в анализируемой когорте большинство лиц со стенокардией напряжения имеют нормальную массу тела и лишь до 20% выявляется избыточная масса тела, и в динамике этот показатель увеличивается до 30%, причем среди женщин данная динамика отслеживается четче. Такая же тенденция наблюдается и по абдоминальному ожирению, определяемая по окружности талии. В целом, по сравнению с другими южными регионами в ингушской когорте, нарушение массы тела имеет меньшую выраженность, что может быть связано этнически-культурными особенностями.

Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию отмечается увеличение показателей АД за пятилетний период наблюдения, что может быть связано как с неадекватным подбором терапии, так и невыполнением рекомендаций врачей или недостаточным самоконтролем (табл. 3, 4). Анализ проведенной терапии показывает, что мужчины принимают антигипертензивные препараты до 50% случаев, тогда как среди женщин это показатель несколько выше — 72%. При этом преобладает ситуация, когда используются 1-2 препарата, в основном ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и мочегонные средства. Согласно данным исследования EUROASPIRE

Таблица 4

Динамика гемодинамических показателей

	В 2012 году	В 2017 году
Мужчины		
Систолическое АД, мм рт.ст.	128,55±0,90	132,57±0,96*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	81,64±0,63	84,72±0,52*
ЧСС в мин	70,36±0,40	71,49±0,67
Женщины		
Систолическое АД, мм рт.ст.	130,81±0,96	134,91±0,94*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	84,43±0,65	85,44±0,63
ЧСС в мин	70,52±0,40	73,20±0,50

Примечание: * — p<0,01 достоверность различия по сравнению с исходными данными.

Таблица 5

**Изменения биохимических параметров
в пятилетнем наблюдении**

	В 2012 году	В 2017 году
Мужчины		
Общий ХС, ммоль/л	5,89±0,10	6,06±0,11
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,52±0,11	5,87±0,13*
Женщины		
Общий ХС, ммоль/л	6,04±0,05	6,31±0,04**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,48±0,11	5,98±0,11**

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 достоверность различия по сравнению с исходными данными.

IV, контроль АД, так же, как и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в европейских странах, в динамике за последние 10 лет заметно улучшился, что позитивно влияет на прогноз жизни этих пациентов [13].

Согласно результатам настоящего исследования, выявлено, что мужчины в 71% случаев, женщины в 78% случаев принимают липидснижающую терапию, в частности, статины. Однако целевых уровней достигают не более 20% пациентов (табл. 5). Возможно, эти обстоятельства не позволяют снизить выраженность гиперхолестеринемии. Оценка пятилетней динамики показывает небольшой прирост уровня ОХС, среди женщин эти изменения носят статистически значимый характер. Аналогичная тенденция отмечается и по уровню глюкозы натощак. При этом наглядно продемонстрировано достоверное увеличение гликемии за пять лет в когорте мужчин и женщин со стенокардией напряжения.

Заключение

Таким образом, за пять лет наблюдения отмечается нарастание клинических симптомов стенокардии напряжения, которая ассоциируется с увеличением частоты отдельных соматических заболеваний и выраженностью основных поведенческих и биологических факторов риска. Следовательно, многофак-

торная адекватная терапия и профилактика может предотвратить осложнения стенокардии напряжения в коморбидности с соматическими заболеваниями.

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

Литература/References

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics. *European Heart Journal*. 2017;ehx628. doi:10.1093/eurheartj/ehx628.
2. Romyantseva SA, Oganov RG, Silina EV. Modern concepts of treatment of patients with vascular comorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(6):50-5. (In Russ.) Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(6):50-5. doi:10.15829/1728-8800-2012-6-50-55.
3. Ugurchieva PO, Didigova RT, Ugurchieva ZO, Mamedov MN. Five-year prognosis of patients with coronary heart disease and other somatic diseases: data from a multicenter Ingush study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):17-22. (In Russ.) Угурчиева П. О., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О., Мамедов М. Н. Пятилетний прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и другими соматическими заболеваниями: данные многоцентрового ингушского исследования. *Российский кардиологический журнал* 2018;(3):17-22. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-17-22.
4. Mamedov MN, Didigova RT, Ugurchieva ZO, et al. Priorities for the secondary prevention of coronary heart disease in a depressed region: preliminary results of the North Caucasus project. *Cardiology*. 2011;12:4-10. (In Russ.) Мамедов М. Н., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О., и др. Приоритеты вторичной профилактики ишемической болезни сердца в условиях депрессивного региона: предварительные результаты Северо-Кавказского проекта. *Кардиология*. 2011;12:4-10.
5. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/en/ (17 April 2017).
6. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EA, et al. Integrated biomarker: possibilities for non-invasive diagnosis of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;6:132-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., и др. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;6:132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
7. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U. S. Department of Health and Human Services. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 28;64(17):1851-6. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.012. Epub 2014 Sep 11.
8. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin CS, et al. The Register of Cardiovascular Diseases (REQUASE): diagnostics, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in a real outpatient practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50.
9. Tolpygina SN, Martsevich SYu. The effect of concomitant diseases on the long-term prognosis of patients with chronic coronary heart disease according to the IHD FORECAST register. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ИБС по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(6):571-6.
10. Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, et al. Comparison Among Recommendations for the Management of Arterial Hypertension Issued by Last US, Canadian, British and European Guidelines. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(1):9-16. doi:10.1007/s40292-017-0236-x.
11. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
12. Badeinikova KK, Mazaev AP, Toguzova ZA, et al. Identification of early markers of atherosclerosis in men with different levels of risk of developing cardiovascular complications. *Cardiology*. 2014;6:35-9. (In Russ.) Бадейникова К. К., Мазаев А. П., Тогузова З. А., и др. Определение ранних маркеров атеросклероза у мужчин с различным уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиология*. 2014;6:35-9.
13. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48. doi:10.1177/2047487315569401.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649

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

Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом

Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В., Завадовский К. В.

В обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом важное значение имеют неинвазивные визуализирующие тесты, среди которых позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) обладает наиболее высокими показателями диагностической точности и прогностической значимости. Это обусловлено возможностью данного метода оценивать миокардиальный кровоток (МК) и резерв коронарного кровотока (РКК) — физиологические процессы, обеспечивающие потребность миокарда в кислороде, как в условиях покоя, так и при нагрузке, а также поддержания достаточного кровоснабжения миокарда при наличии сужений коронарных артерий. В то же время, высокая стоимость и низкая доступность ПЭТ исследований МК и РКК, не позволяют широко использовать данный подход в клинической практике. Применение современных гамма-камер, с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида, может выступить альтернативой ПЭТ при невозможности проведения последней. Целью обзора является представление сведений фундаментального характера о МК и РКК, а также о современных возможностях сцинтиграфического определения данных индексов и их клинической значимости.

Ключевые слова: динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, миокардиальный кровоток, резерв коронарного кровотока, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий.

Отношения и деятельность: работа была выполнена при поддержке гранта Президента РФ, МК-1347.2020.7.

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

Мочула А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Мальцева А. Н. — клинический ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Шипулин В. В. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9887-8214, Завадовский К. В.* — д.м.н., зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, МК — миокардиальный кровоток, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РКК — резерв коронарного кровотока, ФРК — фракционный резерв кровотока, CZT — Cadmium-Zinc-Telluride, кадмий-цинк-теллурид.

Рукопись получена 05.12.2019

Рецензия получена 11.02.2019

Принята к публикации 11.02.2019



Для цитирования: Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В., Завадовский К. В. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3649.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649

Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome

Mochula A. V., Maltseva A. N., Shipulin V. V., Zavadovsky K. V.

Non-invasive cardiovascular imaging plays an important role in examination of patients with chronic coronary syndrome. Positron emission tomography (PET) has the highest diagnostic accuracy and prognostic significance due to the ability to assess myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR). These physiological processes provide myocardial oxygen demand, both at rest and stress, as well as maintaining sufficient myocardial circulation during coronary artery constriction. At the same time, the high cost and low availability of assessing MBF and CFR by PET do not allow widespread use of this approach in clinical practice. The use of modern gamma cameras with cadmium zinc telluride detectors can be an alternative to PET. The aim of the review is to present fundamental information about MBF and CFR, as well as about the possibilities of using scintigraphy for determination of these parameters and their clinical significance.

Key words: dynamic single photon emission computed tomography, myocardial blood flow, coronary flow reserve, coronary artery disease, coronary artery atherosclerosis.

Relationships and Activities: the work was supported by a grant from the President of the Russian Federation, MK-1347.2020.7.

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

Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Shipulin V. V. ORCID: 0000-0001-9887-8214, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

Received: 05.12.2019 **Revision Received:** 11.12.2019 **Accepted:** 11.12.2019

For citation: Mochula A. V., Maltseva A. N., Shipulin V. V., Zavadovsky K. V. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3649. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019г, ключевую роль в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом играют неинвазивные визуализирующие тесты [1]. Среди этих методов наиболее высокими показателями информативности обладает позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [2, 3]. Это обусловлено тем, что ПЭТ позволяет анализировать не только относительное накопление радиотрейсера в сердце, но также количественно оценивать миокардиальной кровотока (МК) и резерв коронарного кровотока (РКК) [4]. Факторами, ограничивающими широкое использование данных показателей в клинической практике, являются высокая стоимость и относительно низкая доступность кардио-ПЭТ как в России, так и в странах Европы [5]. В связи с этим, оценка МК и РКК методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая имеет меньшую стоимость и большую доступность, обладает большими перспективами [6].

Целью обзора является представление сведений фундаментального характера о МК и РКК, а также о современных возможностях скинтиграфического определения данных индексов и их клинической значимости.

При подготовке обзора были использованы базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary; поиск проводился без ограничений по дате публикации по следующим ключевым словам: ischemic heart disease, coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary flow reserve, scintigraphy, cadmium-zinc-telluride, IHD, CAD, MBF, CFR, CZT, ишемическая болезнь сердца, миокардиальный кровоток, резерв коронарного (миокардиального) кровотока.

Анатомические и физиологические особенности коронарного русла

Эпикардиальные коронарные артерии (КА), представляют собой проводящие сосуды, которые определяют только ~5% сосудистого сопротивления в состоянии покоя, артериолы, детерминируют 60%, коронарные капилляры ~25%, а вены и венозные синусы 10%. Согласно уравнению Гагена-Пуазейля, обеспечивающий МК градиент давления, обратно пропорционален диаметру сосуда в 4-ой степени. Это означает, что минимальное уменьшение внутреннего диаметра сосуда приводит к значимому снижению градиента давления. Принимая во внимание, что эпикардиальные КА имеют диаметр 3-4 мм [7], они представляют меньшее сопротивление кровотоку, чем артериолы, диаметр которых составляет 20-200 мкм.

Ауторегуляция и метаболическая дилатация коронарных артерий

Локальные механизмы, регулирующие тонус сосудов, могут быть разделены на три группы: метаболические, миогенные и эндотелий-зависимые.

Метаболические факторы реализуются между примыкающими друг к другу кардиомиоцитами, преимущественно в малых (<40 мкм) артериолах [8]. Механизмом регуляции тонуса артериол среднего диаметра (40-100 мкм) является миогенный [9]. Тонус крупных артериол (>100 мкм), как и коронарных артерий, регулируются, преимущественно, за счет эндотелиальной регуляции.

В экспериментальном исследовании Gould K и Lipscomb L было установлено, что МК оставался стабильным до сужения КА ~85% диаметра, что объясняется дилатацией микроциркуляторного звена посредством коронарной ауторегуляции [10]. Позднее эти выводы были подтверждены в ходе клинических исследований [11, 12]. Таким образом, эти данные показывают, что сохранение перфузии миокарда при стенозах средней степени тяжести обеспечивается за счет механизма коронарной ауторегуляции. В условиях покоя такие стенозы не приводят к ишемии миокарда и не вызывают стенокардии. Но в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде стенозы эпикардиальных артерий становятся тем лимитирующим фактором, который препятствует адекватному кровотоку. Последующее несоответствие между потребностью и доставкой кислорода обуславливает миокардиальную ишемию и определяет тяжесть стенокардии.

Миокардиальный кровоток в состоянии покоя и при нагрузке

В фазу диастолы желудочков в КА поступает ~5% минутного объема крови, что в условиях функционального покоя составляет примерно 250 мл/мин для сердечной мышцы массой 300 г. При этом величина МК по различным данным варьирует от 0,3 мл/мин/г до 0,8 мл/мин/г [13].

При увеличении работы сердечной мышцы, происходит расширение артерий, преимущественно на микрососудистом уровне, что приводит к увеличению общего диаметра коронарного русла и МК увеличивается в 4-5 раз — до ~5-6 мл/мин/г [13].

На величину МК в условиях покоя оказывают влияние частота сердечных сокращений, артериальное давление, а также сократимость миокарда. Стресс-индуцированный МК, в числе прочего, определяется наличием фиброзных изменений, денервацией сердца, системным воспалением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, курением, гиперхолестеринемией, приемом кофеинсодержащих продуктов.

Резерв коронарного кровотока

Отношение величин МК по венечным артериям на фоне стресс-теста и в условиях покоя является показателем РКК [10], который отражает состояние как макро- так и микроциркуляторного русла сосудис-

той сети сердца. Это отличает данный показатель от фракционного резерва кровотока (ФРК), который определяется во время инвазивной коронарной ангиографии как отношение давлений дистальнее и проксимальнее стеноза на фоне гиперемии. Таким образом, с помощью ФРК возможно оценить только постстенотический градиент давления в крупных артериях.

Определение миокардиального кровотока и коронарного резерва при помощи позитронной эмиссионной томографии

На сегодняшний день ПЭТ считается “золотым” стандартом оценки МК и РКК в клинической практике [14]. В качестве радиотрейсеров используются низкомолекулярные препараты, ^{13}N -аммоний, ^{15}O - H_2O и ^{82}Rb , накопление которых в миокарде имеет сильную зависимость от объемной скорости МК (в наибольшей степени это утверждение справедливо для ^{15}O - H_2O) [15]. Во многом именно за счет определения МК и РКК, ПЭТ демонстрирует более высокие показатели диагностической точности в определении обструктивного поражения коронарных артерий [2, 16-19] как при сравнении с ангиографической оценкой степени стенозирования, так и результатами определения ФРК [2]. Кроме того, ПЭТ показала высокую чувствительность в определении нарушений миокардиальной перфузии при обследовании селективных групп пациентов, в частности, при многососудистом поражении коронарных артерий [20], сахарным диабетом [21, 22], гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии [23], эндотелиальной дисфункции [24], синдроме Х [25]. В ряде работ были продемонстрированы высокие значения прогностической точности ПЭТ в аспекте развития неблагоприятных сердечных событий [16, 21, 26-28].

В то же время широкое использование ПЭТ в клинической практике ограничено рядом факторов, таких как малая доступность кардиологических ПЭТ сканеров (это справедливо как для Российской Федерации, так и для стран Восточной и Западной Европы), необходимость наличия циклотрона (для производства ^{13}N -аммония и ^{15}O - H_2O), высокая стоимость самих исследований, генераторов рубидия и инъекционных систем. По данным доклада Европейской комиссии по вопросам здравоохранения и потребителей доля ПЭТ составляет ~6-7% от всех радиоизотопных методов исследования.

В связи с вышеизложенным становится очевидным, что оценка МК и РКК с использованием ОФЭКТ является многообещающей, так как доступность исследований с использованием гамма-камер в разы превышает таковую для ПЭТ, а возможности скинтиграфии в обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца общепризнанными [6, 29].

Определение показателей миокардиального кровотока и резерва с использованием ОФЭКТ

В наиболее ранних работах МК определяли при помощи вводимых интракоронарно (или в полость левого желудочка) макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки крови, меченных радионуклидом. Инвазивный характер указанной процедуры не позволил внедрить ее в клиническую практику, хотя данная методика продолжает использоваться в экспериментальных исследованиях [30], считаясь при этом “золотым стандартом”.

Дальнейшие работы, основанные на записи первого прохождения перфузионного радиофармпрепарата через миокард, показали хорошую корреляцию показателей МК с данными коронарной ангиографии, ФРК [31], интракоронарной доплерографией, ПЭТ с ^{15}O - H_2O и ^{13}N -аммонием [32]. При этом было выявлено незначительное занижение показателей МК и РКК, определенных методом ОФЭКТ, по сравнению с ПЭТ, что связано экспоненциальным характером зависимости экстракции используемых радиофармпрепаратов от объемной скорости МК. В статье Taki J, et al. посвященной особенностям аккумуляции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi в миокарде, было показано, что при увеличении скорости МК в 2,5-3 раза от исходного, накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi выходит на плато и плохо коррелирует со значением регионального МК [33]. Несмотря на это, достаточно сильные корреляционные взаимосвязи между ОФЭКТ и другими модальностями, используемыми для оценки данных показателей (ФРК, ПЭТ с ^{15}O - H_2O и ^{13}N -аммонием), позволяют сделать заключение о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы и потенциальной применимости этого метода в клинической практике.

Преимущества технологии CZT

Клиническое использование гамма-камер с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT) началось с 2009г. Данная технология позволила существенно сократить время кардиологических исследований (до 3 мин) без потери качества томограмм, а также снизить дозу облучения (<1 мЗв) [6]. Кроме того, высокая чувствительность детекторов [34], фокусировка поля зрения гамма-камеры на области сердца, использование итеративных алгоритмов реконструкции данных и неподвижная конструкция гентри, позволили получать конечно-систолические и диастолические изображения миокарда высокого качества [35], а также проводить динамические исследования в топографическом режиме, и, таким образом, оценивать МК [36].

Клинические работы по определению МК и РКК, проведенные с использованием CZT гамма-камер

Одной из первых фундаментальных работ в данном направлении является исследование группы уче-

ных под руководством Ruddy T, et al. [30]. Исследователями, в эксперименте на крупных животных, было проведено сравнение показателей МК и РКК, определенных с помощью СЗТ перфузионной сцинтиграфии миокарда с тремя радиофармацевтическими препаратами: ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмин, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. В качестве референсного способа оценки данных показателей использовали сцинтиграфию сердца с микросферами альбумина человеческой сыворотки. Авторами была выявлена тесная взаимосвязь между исследуемыми диагностическими методами. Так, наиболее высокие корреляции были получены при исследовании с ^{201}Tl — 0,81, и несколько меньшие — с препаратами $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — 0,56 (Тетрафосмин) и 0,38 (МИБИ). Однако по показателю РКК была выявлена сильная корреляция со всеми исследуемыми радиофармпрепаратами: 0,81; 0,82; 0,8, для ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрафосмина, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, соответственно [30].

Первой клинической работой, в данном направлении, является исследование научной группы под руководством Ben-Haim S, et al. [37]. Дизайн исследования был построен таким образом, чтобы обнаружить различия в значениях РКК (как отношения скоростей накопления радиофармпрепаратов в миокарде на нагрузке и в покое) в зависимости от выраженности обструктивного поражения коронарного русла и нарушений миокардиальной перфузии. Было показано, что РКК статистически ниже у лиц с наличием дефектов миокардиальной перфузии, по сравнению с теми, кто имел нормальную перфузию 1,61 (IQR, 1,33-2,03) vs 1,27 (IQR, 1,12-1,61), $p=0,0002$, соответственно. По данным регионального анализа, РКК был снижен в бассейне стенозированной (>50%) артерии (1,11 (IQR, 1,01-1,21) vs 1,30 (IQR, 1,12-1,67), $p=0,002$). Также была выявлена разница в значениях РКК у пациентов с необструктивным поражением, одно- и многососудистым поражением КА.

Недавно была представлена схожая по дизайну работа [38], в которой на основании обследования 41 больного с ишемической болезнью сердца (ИБС) у пациентов с нарушенной миокардиальной перфузией было выявлено значимое снижение глобальных значений МК на нагрузке (1,14 (0,83-1,61) и 1,82 (1,43-2,12), $p=0,016$) и РКК (2,01 (1,48-2,77) и 2,94 (2,38-3,64), $p=0,002$). У пациентов высокого риска (с трехсосудистым поражением КА по данным инвазивной коронарографии) по сравнению с лицами низкого риска (необструктивное поражение КА) значения РКК были зависимо снижены (1,99 (1,22-2,84) и 2,89 (2,22-3,58), $p=0,026$). Более низкие значения регионального РКК были выявлены в области кровоснабжения артерий, поражённых обструктивным процессом по сравнению с артериями без такового (1,81 (1,19-2,67) vs 2,75 (2,13-3,42), $p<0,001$).

В работе Han S, et al. [39] у пациентов с наличием дефектов перфузии глобальный РКК был значимо

меньшим, чем при отсутствии дефектов перфузии ($3,22\pm 0,56$ и $2,13\pm 0,95$, $p=0,001$), и продолжал снижаться пропорционально количеству поражённых атеросклеротическим процессом коронарных артерий. Также РКК был снижен у пациентов с перенесённым инфарктом миокарда ($1,56\pm 0,26$ и $2,71\pm 1,02$, $p=0,034$). Регионарный РКК продемонстрировал средней силы корреляцию со значениями ФРК ($r=0,52$, $p<0,001$). Чувствительность и специфичность РКК (при значении <2) в идентификации гемодинамически значимого стенозирования (ФРК $\leq 0,8$) составили 67% и 83%, соответственно.

В исследовании Miyagawa M, et al. [40], была показана довольно слабая обратная зависимость между индексом РКК и значением Syntax Score у 54 больных ИБС ($r=-0,360$, $p=0,006$). В то же время, у пациентов с трехсосудистым поражением КА, индекс РКК был значимо ниже по сравнению с таковыми с однососудистым поражением и без обструкции коронарных артерий, соответственно 1,49 (1,40-1,57) и 1,18 (1,01-1,35), $p<0,0001$. Установлено, что индекс РКК оказался более значимым предиктором трехсосудистого поражения КА по сравнению с визуальной оценкой дефектов перфузии и фракцией выброса левого желудочка. При значении данного индекса <1,3 чувствительность и специфичность идентификации трехсосудистого поражения КА составила 93,3% и 75,9%, соответственно. В работе Iguchi N, et al. [41] также было выявлено, что РКК отрицательно коррелировал ($r=-0,345$, $p=0,037$) с интегральным индексом тяжести коронарного атеросклероза (индексом Gensini). Кроме того, регионарный РКК был значимо ($p=0,009$) снижен в бассейне коронарных артерий, имеющих сужение $\geq 90\%$. Эти результаты открывают перспективы к более точной оценке тяжести миокардиальной перфузии при трехсосудистом поражении, что бывает затруднительно при визуальном анализе результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда. В ряде исследований с использованием ПЭТ были получены аналогичные данные [4].

Авторы указанных работ подчёркивают, что как глобальные, так и регионарные показатели РКК точно отражают наличие обструкционного процесса в КА и прогрессивно снижаются пропорционально тяжести и распространенности коронарного атеросклероза.

Примечательна, с клинической точки зрения, работа Ma R, et al. [42], где было показано, что у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (30% NYHA II, 40% NYHA III, фракция выброса левого желудочка $37\pm 5\%$, 95% ишемическая природа хронической сердечной недостаточности) по сравнению с лицами без хронической сердечной недостаточности (100% NYHA I, фракция выброса левого желудочка $64\pm 5\%$) имеет место значимое снижение МК в состоянии покоя. Вероятно, это было обуслов-

лено большей частотой (63%) и размером постинфарктных изменений в группе с выраженной сердечной недостаточностью. Эти результаты могут указывать на то, что МК покоя обусловлен в большей степени морфологическими характеристиками миокарда, чем состоянием коронарных артерий.

В исследовании Vouallègue B, et al. [43] у 23 пациентов с трёхсосудистым поражением коронарных артерий было проведено сравнение результатов инвазивной коронарной ангиографии с определением ФРК и данными динамической ОФЭКТ. Согласно многофакторному регрессионному анализу, количество пораженных коронарных артерий оказалось единственным независимым предиктором значений глобального РКК ($r=0,70$; $p<0,001$). Авторы отметили, что показатель РКК точнее отражает наличие обструктивного поражения коронарных артерий, по сравнению с визуальной оценкой дефекта перфузии. Кроме этого, было установлено, что значения ФРК были предиктором регионарных значений РКК, что свидетельствует о тесной корреляции между рассматриваемыми инвазивной и неинвазивной методиками. Для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий чувствительность, специфичность и диагностическая точность значения РКК ≤ 2 составили 89%, 82% и 85%, соответственно.

В работе Мочулы А. В. и др. [44] были представлены результаты выполнения динамической CZT ОФЭКТ 16 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и 9 пациентов группы контроля. Среднее значение РКК при многососудистом поражении коронарных артерий оказалось значимо ниже, по сравнению с пациентами группы контроля: 1,39 (1,12; 1,69) и 1,86 (1,59; 2,2), соответственно. Значение РКК $< 1,77$ позволяет идентифицировать многососудистое поражение с чувствительностью 81,8% и специфичностью 66,7%.

В работе Zavadovsky K, et al. [45] в неселективной группе пациентов с установленным диагнозом и подозрением на ИБС, регионарные значения МК на стрессе, относительный и абсолютный РКК имели сильную положительную корреляцию со значениями ФРК: $\rho=0,63$; $p<0,001$, $\rho=0,66$; $p<0,01$ и $\rho=0,73$; $p<0,01$, соответственно. Чувствительность и специфичность динамической ОФЭКТ с оценкой количественных показателей перфузии миокарда ЛЖ в идентификации гемодинамической значимости стеноза коронарной артерии составили 69,2% и 93,3%; соответственно, при пороговом значении РКК $\leq 1,48$.

В работе Nkoulou R, et al. [46] на небольшой группе ($n=28$) неселективных пациентов со стабильной ИБС и наличием факторов риска было показано, что величины МК в покое, определённые при помощи CZT ОФЭКТ и ПЭТ миокарда с ^{13}N -аммонием статистически не различались, в то время как МК на фоне

фармакологической нагрузки (стресс-тест с аденозином) и значения РКК были достоверно ниже при скинтиграфическом исследовании по сравнению с ПЭТ (1,11 (1,00-1,26) и 2,06 (1,48-2,56) мл/мин/г; $p<0,001$) и (1,32 (1,13-1,52) и 2,36 (1,57-2,71)), соответственно. Значение РКК, оцененное с помощью динамической ОФЭКТ, равное 1,26 позволяет идентифицировать пациентов со сниженным (< 2) по данным ПЭТ РКК, с чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью 70%, 78% и 75%, соответственно. Авторы подчёркивают, что определения РКК на CZT камерах может испытываться в клинической практике как альтернатива ПЭТ.

В недавней работе Giubbini R, et al. [47], на популяции 54 человек, также была показана высокая корреляция между значениями МК на стрессе и РКК, определенных методом ПЭТ с ^{13}N -аммонием и CZT ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином.

Сравнительный анализ результатов CZT ОФЭКТ с данными перфузионной магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с известной или подозреваемой ИБС был проведен в работе Fang Y, et al. [48]. Было показано, что стресс-индуцированный (проба с дипиридамолом) МК, оцененный при помощи CZT ОФЭКТ, достоверно различается в областях с наличием ишемии миокарда, по данным МР-перфузии, и в областях без ишемии $0,85 \pm 0,20$ и $2,01 \pm 0,34$ мл/мин/г, соответственно.

В 2018 году были опубликованы результаты исследование WATERDAY [49], посвященного сравнительной оценке показателей МК и РКК по данным CZT ОФЭКТ, ПЭТ с ^{15}O - H_2O , и инвазивного ФРК. На сравнительно небольшой ($n=30$) популяции стабильных пациентов с ИБС было показано, что 1) CZT ОФЭКТ обладает высокой воспроизводимостью в аспекте измерений МК и РКК; 2) показана сильная корреляция показателей МК и РКК между данными ОФЭКТ, ПЭТ и величиной ФРК. По данным CZT ОФЭКТ миокарда, показатели чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной предсказательной ценности РКК для определения гемодинамической значимости стенозов КА (золотой стандарт ФРК $\leq 0,8$) составили 58,3, 84,6, 81,1, 36,8 и 93%, соответственно. Резерв коронарного кровотока по данным CZT ОФЭКТ с точностью 96,7% позволил идентифицировать сниженный РКК, определенный при ПЭТ с ^{15}O - H_2O . Авторы указывают, что полученные результаты открывают перспективы использования технологии CZT ОФЭКТ для оценки как гемодинамической значимости стенозов эпикардиальных артерий, так и для идентификации микроваскулярной дисфункции у различных групп кардиологических пациентов. В 2019г эта же группа авторов продемонстрировала высокую внутриоператорскую воспроизводимостью результатов вычислений МК и РКК [50].

Авторы всех приведенных исследований акцентируют внимание на необходимости дальнейшей клинической валидации данного метода.

Заключение

С позиции физиологии коронарного кровообращения, МК и реализуемый за счет механизма ауторегуляции РКК являются фундаментальными процессами, обеспечивающими потребность миокарда в кислороде как условиях покоя, так и при нагрузке, а также для поддержания нормального метаболизма миокарда при наличии сужений коронарных артерий.

С практической точки зрения, МК и РКК представляют собой информативные маркеры диагностики и прогноза ИБС в неселективных и селективных группах пациентов. Данные показатели, получаемые посредством ПЭТ, достаточно давно нашли свое применение в клинической практике. В то же время, учитывая малую доступность кардиологических ПЭТ исследований, многообещающим в рассматриваемом аспекте выглядит использование гамма-камер, оснащённых высокочувствительными детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида

и стандартных радиотрейсеров для оценки перфузии миокарда.

Приведенные в обзоре данные литературы свидетельствуют, что показатели МК и РКК могут быть получены при динамической перфузионной сцинтиграфии миокарда на СЗТ гамма-камерах. Указанные значения, как на глобальном, так и регионарном уровнях, хорошо коррелируют с результатами инвазивной коронарографии, ПЭТ оценки МК и инвазивного ФРК — общепринятыми стандартами диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий и идентификации ишемии миокарда.

Таким образом, более широкое использование в кардиологической практике показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва, определенных методом динамической ОФЭКТ, будет способствовать точной стратификации риска и определению подходящей тактики лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом.

Отношения и деятельность: работа была выполнена при поддержке гранта Президента РФ, МК-1347.2020.7.

Литература/References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39(35):3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267.
3. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: A meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017;38(13):991-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw095.
4. Schindler TH. Positron-Emitting Myocardial Blood Flow Tracers and Clinical Potential. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57(6):588-606. doi:10.1016/j.pcad.2015.01.001.
5. Driessen RS, Rajmakers PG, Stuijzand WJ, et al. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(7):1021-31. doi:10.1007/s10554-017-1084-4.
6. Hyafil F, Gimelli A, Slart RHJA, et al. EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras. *Eur J Hybrid Imaging.* 2019;3(1):11. doi:10.1186/s41824-019-0058-2.
7. Dodge Jr JT, Brown BG, Bolson EL, et al. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:232-46.
8. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, et al. Heterogeneous changes in epimycardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circ Res.* 1990;66:389-96.
9. Cornelissen AJ, Dankelman J, VanBavel E, et al. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H2224-H2237.
10. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33:87-94.
11. Nijjer SS, de Waard GA, Sen S, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J.* 2016;37:2069-80.
12. Lee JM, Hwang D, Park J, et al. Exploring coronary circulatory response to stenosis and its association with invasive physiologic indexes using absolute myocardial blood flow and coronary pressure. *Circulation.* 2017;136(19):1798-808. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029911.
13. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008; 88(3):1009-86. doi:10.1152/physrev.00045.2006.
14. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol.* 2013;1639-53. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.076.
15. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med.* 2014;55(2):248-55. doi:10.2967/jnumed.113.121442.
16. Bom MJ, van Diemen PA, Driessen RS, et al. Prognostic value of [15O]H2O positron emission tomography-derived global and regional myocardial perfusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019. doi:10.1093/ehjci/jez258.
17. Vrublevsky AV, Boshchenko AA, Itskovitch IE, et al. Contemporary Methods of Noninvasive Imaging of Coronary Arteries in Diagnostics of Coronary Atherosclerosis. *Cardiology.* 2007;47(7):83-93. (In Russ.) Врублевский АВ, Бощенко АА, Ицкович ИЭ, и др. Современные методы неинвазивной визуализации коронарных артерий в диагностике коронарного атеросклероза. *Кардиология.* 2007;47(7):83-93.
18. Bockeria LA, Aslanidi IP, Shavman MG, et al. Diagnostic performance of quantitative 13n-ammonia positron emission tomography combined with computed tomography measures of myocardial blood flow and coronary flow reserve for the assessment of functional significance of coronary stenoses. *Creative Cardiology.* 2019;13(1):17-27. (In Russ.) Бокерия ЛА, Асланиди ИП, Шавман МГ, и др. Информативность количественных показателей миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным позитронно-эмиссионной томографии с Наминомием, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий. *Креативная кардиология.* 2019;13(1):17-27. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-1-17-27.
19. Bockeria LA, Aslanidi IP, Shurupova IV, et al. Quantitative noninvasive assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve using dynamic 13n-ammonia stress-pet/ct for the detection of the functional significance of coronary stenosis. *Byulleten NTSSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN "Serdechno-sosudistyye zabolovaniya".* 2017;18(5):489-500. (In Russ.) Бокерия ЛА, Асланиди ИП, Шурупова ИВ, и др. Количественная неинвазивная оценка миокардиального кровотока и коронарного резерва методом динамической Стресс-ПЭТ/КТ с 13N-аммонием в диагностике функциональной значимости стенозов коронарных артерий. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.* 2017;18(5):489-500. doi:10.24022/1810-0694-2017-18-5-489-500.
20. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with 15O-water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):678-84. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.960732.
21. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation.* 2012;126(15):1858-68. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.
22. Assante R, Acampa W, Zampella E, et al. Coronary atherosclerotic burden vs. coronary vascular function in diabetic and nondiabetic patients with normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(7):1129-35. doi:10.1007/s00259-017-3671-y.

23. Gaudieri V, Acampa W, Rozza F, et al. Coronary vascular function in patients with resistant hypertension and normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(8):949-58. doi:10.1093/ehjci/jez025.
24. Ryzhkova DV, Krasilnikova LA, Nifontov YeM, et al. Evaluation of coronary bed function by positron emission tomography using ¹³N-ammonium during cold stimulation. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2010;3:15-20. (In Russ.) Рыжкова ДВ, Красильникова ЛА, Нифонтов Е. М., и др. Оценка функционального состояния коронарного русла методом позитронной эмиссионной томографии с ¹³н-аммонием на фоне холодной пробы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010;3:15-20.
25. Ryzhkova DV, Kolesnichenko MG, Boldueva SA, et al. The assessment of coronary haemodynamics in patients with cardiac x syndrome using positron emission tomography. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2012;27(2):50-6. (In Russ.) Рыжкова ДВ, Колесниченко МГ, Болдуева СА, и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с кардиальным синдромом X. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2012;27(2):50-6.
26. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;121:2325-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029992.
27. Farhad H, Dunet V, Bachelard K, et al. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1203-10.
28. Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(2):206-18. doi:10.21037/cdt.2017.04.10.
29. Lishmanov YB, Zavadovsky KV, Efimova IYu, et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(2):21-9. (In Russ.) Лышманов ЮБ, Завадовский КВ, Ефимова ИЮ, и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015;30(2):21-9.
30. Wells RG, Timmins R, Klein R, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med*. 2014;55:1685-91. doi:10.2967/jnumed.114.139782.
31. Iida H, Eberl S, Kim K, et al. Absolute quantitation of myocardial blood flow with ²⁰¹Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:896-905.
32. Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with ¹³N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44:117-28. doi:10.1007/s00259-016-3491-5.
33. Taki J, Fujino S, Nakajima K, et al. Tc-99m sestamibi retention characteristics during pharmacological hyperemia in human myocardium: Comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flowwire. *J Nucl Med*. 2001;42:1457-63.
34. Imbert L, Poussier S, Franken PR, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J. Nucl. Med.* 2012;53:1897-903. doi:10.2967/jnumed.112.107417.
35. Zavadovsky KV, Mishkina AI, Mochula AV, et al. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):56-64. (In Russ.) Завадовский КВ, Мишкина АИ, Мочула АВ, и др. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сканиграфии миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017;7(2):56-64.
36. Mochula AV, Zavadovsky KV, Lishmanov YB. Method for studying the myocardial blood flow reserve by load dynamic single-photon emission computed tomography. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015;160(12):845-8. (In Russ.) Мочула АВ, Завадовский КВ, Лышманов ЮБ. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(12):845-8.
37. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med*. 2013;54:873-9. doi:10.2967/jnumed.112.109652.
38. De Souza AC do AH, Gonçalves BKD, Tedeschi AL, Lima RSL. Quantification of myocardial flow reserve using a gamma camera with solid-state cadmium-zinc-telluride detectors: Relation to angiographic coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01775-z.
39. Han S, Kim Y-H, Ahn J-M, et al. Feasibility of dynamic stress ²⁰¹Tl/rest ^{99m}Tc-tetrofosmin single photon emission computed tomography for quantification of myocardial perfusion reserve in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2173-80. doi:10.1007/s00259-018-4057-5.
40. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol*. 2017;1:244:347-53. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.012.
41. Iguchi N, Utanohara Y, Suzuki Y, et al. Myocardial flow reserve derived by dynamic perfusion single-photon emission computed tomography reflects the severity of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(9):1493-501. doi:10.1007/s10554-018-1358-5.
42. Ma R, Wang L, Wu D, et al. Myocardial blood flow quantitation in patients with congestive heart failure: head-to-head comparison between rapid-rotating gantry spect and czr spect. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01621-2.
43. Bouallègue FB, Roubille F, Lattuca B, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *The journal of nuclear medicine*. 2015;56(11):1712-7. doi:10.2967/jnumed.114.143164.
44. Mochula AV, Zavadovsky KV, Andreev SL, et al. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(5):289-95. (In Russ.) Мочула АВ, Завадовский КВ, Андреев СЛ, и др. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(5):289-95. doi:10.20862/0042-4676-2016-97-5.
45. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
46. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using ^{99m}Tc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with ¹³N-Ammonia PET. *J Nucl Med*. 2016;57:1887-92. doi:10.2967/jnumed.115.165498.
47. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, et al. Comparison between ¹³NH₃-PET and ^{99m}Tc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol* 2019. doi:10.1007/s12350-019-01939-x.
48. Fang Y-HD, Liu Y-C, Ho K-C, et al. Single-scan rest/stress imaging with Tc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183402. doi:10.1371/journal.pone.0183402.
49. Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic ^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with ¹⁵⁰-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1079-90. doi:10.1007/s00259-018-3958-7.
50. Otaki Y, Manabe O, Miller RJH, et al. Quantification of myocardial blood flow by CZT-SPECT with motion correction and comparison with ¹⁵⁰-water PET. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01854-1.

Скрытые возможности профилактики ишемического инсульта у больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом: результаты дополнительного анализа рандомизированных исследований ривароксабана

Гиляревский С. Р.

При решении вопроса о внедрении в клиническую практику клинических препаратов все более актуальным становится определение соотношения между пользой терапии и ее нежелательными эффектами, а также выявление клинически значимых дополнительных преимуществ новых подходов к лечению, которые нередко удается выявить при анализе дополнительных показателей или в ходе выполнения вторичных анализов данных об участниках рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на отсутствие строгой доказательной силы результатов таких анализов, они нередко формируют мнение о возможности использования лекарственных средств в определенной клинической ситуации.

В статье рассматриваются новые данные о перспективах применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), которые были получены в ходе выполнения не только основных анализов, но и вторичных анализов данных, полученных в рандомизированных исследованиях, включавших больных с обусловленными атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями и синусовым ритмом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ривароксабан, низкие дозы.

Отношения и деятельность: публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР», PP-XAR-RU-0290-1.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДААТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИНУИ — инсульт с неустановленным источником, КБС — коронарная болезнь сердца, мШР — модифицированная шкала Ранкина, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Рукопись получена 31.01.2020

Рецензия получена 17.02.2020

Принята к публикации 18.02.2020



Для цитирования: Гиляревский С. Р. Скрытые возможности профилактики ишемического инсульта у больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом: результаты дополнительного анализа рандомизированных исследований ривароксабана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3747. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3747

Latent opportunities for the prevention of ischemic stroke in patients with atherosclerosis-related diseases: additional analysis of randomized trials on rivaroxaban

Gilyarevskiy S. R.

Practical introduction of drugs requires determining the relationship between the benefits of its use and adverse effects, as well as identifying clinically significant additional benefits of new treatment approaches by analyzing additional parameters or reanalyzing data of randomized controlled trials. Despite the lack of evidence of such analyzes, they often affect the prospects of using drugs in a particular clinical situation.

The article discusses new data on the prospects for the use of low-dose rivaroxaban (2.5 mg 2 times a day), which were obtained not only in initial analyzes, but also secondary analyzes of data obtained in randomized trials involving patients with atherosclerosis-related cardiovascular diseases and sinus rhythm.

Key words: ischemic stroke, rivaroxaban, low doses.

Relationships and Activities: this study was supported by AO Bayer, PP-XAR-RU-0290-1.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.

Gilyarevskiy S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Received: 31.01.2020 **Revision Received:** 17.02.2020 **Accepted:** 18.02.2020

For citation: Gilyarevskiy S. R. Latent opportunities for the prevention of ischemic stroke in patients with atherosclerosis-related diseases: additional analysis of randomized trials on rivaroxaban. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3747. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3747

Усовершенствование тактики лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в большинстве случаев основывается на результатах крупных рандомизированных клинических исследо-

ваний (РКИ). Причем эффекты применения более современных методов лечения могут сравниваться либо со стандартным подходом к лечению, либо с плацебо или имитацией вмешательства. В ходе

выполнения РКИ устанавливается преимущество одного вмешательства по сравнению с другим или подтверждается гипотеза о не менее высокой эффективности применения более современного вмешательства по сравнению со стандартным. В любом случае, в группе вмешательства и группе контроля исследуемые препараты добавляют к базовой терапии, эффективность которой ранее была подтверждена в РКИ. Очевидно, что чем совершеннее становится базовая терапия, тем меньше будут преимущества новой исследуемой терапии. Следовательно, при решении вопроса о ее внедрении в клиническую практику более актуальными становятся определение соотношения между пользой терапии и ее нежелательными эффектами, а также выявление клинически значимых дополнительных преимуществ новых подходов к лечению, которые нередко удается выявить при анализе дополнительных показателей или в ходе выполнения вторичных анализов данных об участниках РКИ.

В статье будут рассматриваться новые данные о перспективах применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), которые были получены в ходе выполнения не только основных анализов, но и вторичных анализов данных, полученных в РКИ, включавших больных с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, и с синусовым ритмом.

Доказательная история попыток улучшения прогноза больных с острым коронарным синдром за счет приема антикоагулянтов

У больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), сохраняется риск развития рецидива осложнения ССЗ, несмотря на применение стандартной лекарственной терапии, включающей длительный прием таких антиагрегантов, как ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата. Такой риск может быть отчасти обусловлен повышенным образованием тромбина, которое сохраняется и после купирования острых проявлений заболевания [1]. В связи с этим представляла интерес оценка эффективности приема антикоагулянтов после перенесенного ОКС. Вначале были получены данные о снижении риска развития осложнений ССЗ у больных, которые в дополнение к АСК принимали антикоагулянт варфарин [2]. Однако длительное использование варфарина у таких больных ограничено в связи с проблемами, возникающими при его применении, а также увеличением риска развития кровотечений. Прием ингибитора фактора IIа ксимелагатрана после инфаркта миокарда (ИМ) приводил к снижению риска развития осложнений ССЗ, но использование препарата сопровождалось токсическим влиянием на печень [3, 4].

В ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы RE-DEEM

(Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel) [5], включавшего больных с ОКС (n=1861), добавление разных доз дабигатрана в двукратном режиме 50 мг, 75 мг, 110 мг или 150 мг в течение 6 мес. приводило к статистически значимому увеличению относительного риска развития тяжелых или слабовыраженных клинически значимых кровотечений на 77, 117, 292 и 327%, соответственно. Применение всех доз дабигатрана приводило к статистически значимому уменьшению концентрации D-димера в крови, но исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки влияния терапии на риск развития осложнений ССЗ. Тем не менее, с учетом отсутствия какой-либо тенденции к снижению риска осложнений ССЗ, дальнейшие исследования III фазы не проводились.

Результаты исследования APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2) [6], остановленного досрочно в связи с отсутствием положительного баланса польза-риск и включавшего 7392 больных с недавно перенесенным ОКС и высоким риском развития неблагоприятных исходов, свидетельствовали о том, что добавление к стандартной антиагрегантной терапии ингибитора Ха фактора апиксабана по 5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо не приводило к статистически значимому снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или ишемического инсульта: такие исходы развились у 7,5 и 7,9% больных, соответственно (отношение рисков (ОР) 0,95 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,80-1,11; p=0,51). Причем в группе апиксабана по сравнению с группой плацебо статистически значимо увеличивалась частота развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction): такие исходы в группе апиксабана и группе плацебо развились у 1,3 и 0,5% больных, соответственно (ОР 2,59 при 95% ДИ 1,50-4,46; p=0,001), а также увеличивалась частота развития внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений.

В отличие от ранее выполненных РКИ, результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) свидетельствовали о статистически значимом снижении комбинированного показателя, включающего такие неблагоприятные клинические исходы, как смерть от осложнений ССЗ, ИМ и инсульт, за счет добавления ривароксабана 2,5 мг или 5 мг 2 раза/сут. к двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДААТ) АСК и тиенопиридиновым производным в сравнении с только ДААТ у больных, которые недавно пере-

несли ОКС [7]. Частота развития исходов, включенных в основной показатель эффективности, достигала 8,9 и 10,7%, соответственно (ОР 0,84 при 95% ДИ 0,74-0,96; $p=0,008$). Причем добавление ривароксабана сопровождалось увеличением риска развития тяжелых кровотечений и внутричерепных кровоизлияний, но не влияло на риск развития смертельных кровотечений.

Влияние приема низких доз ривароксабана на риск развития инсульта у больных, перенесших ОКС

Результаты анализа каждого компонента основного показателя эффективности по отдельности свидетельствовали о том, что прием ривароксабана по сравнению с плацебо в ходе выполнения РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 сопровождался статистически значимым снижением риска смерти от осложнений ССЗ, включая смерть от причин, связанных с кровотечением (ОР 0,80; $p=0,04$); риска развития ИМ (ОР 0,85; $p=0,047$). В целом частота развития любого инсульта была небольшой: в группе ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут., группе ривароксабана 5 мг 2 раза/сут. и группе плацебо она составляла 1,4; 1,7 и 1,2%, соответственно. Кроме того, обращает на себя внимание сходная частота развития ишемического инсульта в указанных группах, которая составляла 1; 0,9 и 1%, соответственно.

В то же время, по мнению экспертов, имеются теоретические предпосылки к снижению тяжести перенесенного инсульта при применении препаратов, снижающих концентрацию тромбина в центральной нервной системе. Считается, что повышение концентрации тромбина после развития ишемии мозга может хотя бы отчасти обуславливать отрицательные последствия для больных, у которых развился инсульт [8]. Имеется связь между повышением уровня тромбина в центральной нервной системе и развитием апоптоза нейронов, ответной воспалительной реакцией, увеличением свободнорадикального окисления, разрушением стенки сосудов, уменьшением размера клеток и дегенерацией нейронов [8-10]. Подавление Ха фактора приводит к уменьшению образования тромбина и, следовательно, может снизить вероятность развития апоптоза нейронов, а также улучшить клинические исходы инсульта, оцениваемые по неврологическим показателям.

Полученные данные о влиянии приема низкой дозы ривароксабана у больных, перенесших ОКС, на риск развития инсульта представляются важными, так как инсульт остается одной из главных причин смерти и потери лет жизни ввиду инвалидности [11]. Имеются данные о том, что большую часть инсультов (~77%) составляют впервые развившиеся инсульты [12], что подчеркивает важность первичной профилактики этого тяжелого осложнения сосудистого заболевания. Известно, что при наличии атероскле-

роза увеличивается риск развития инсульта [13, 14], и прием АСК (в сочетании со снижением артериального давления (АД) и применением статинов) рекомендуется для профилактики развития осложнений ССЗ. Однако установлено, что прием АСК с целью первичной или вторичной профилактики снижает относительный риск развития тяжелых осложнений ССЗ (ИМ, инсульта или смерти от осложнений ССЗ) лишь на 12 и 19%, соответственно [15]. Именно поэтому актуальной оставалось усовершенствование антитромботической терапии с целью профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ.

Для оценки связи между применением 2 доз ривароксабана и развитием исходов, оцениваемых по неврологическим показателям, у участников исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, которые в ходе выполнения исследования перенесли инсульт, был выполнен поисковый анализ [16]. Следует еще раз напомнить, что инсульт был заранее определенным показателем, который подтверждался членами независимого комитета. Неврологические показатели измеряли с помощью модифицированной шкалы Ранкина — мШР (шкала от 0 до 6 баллов; наибольший показатель соответствует более тяжелым функциональным нарушениям; оценке 0 баллов соответствует отсутствие неврологических симптомов, оценке 6 баллов — смерть). Считалось, что у больного “отсутствуют симптомы или имеется слабовыраженная инвалидность” при оценке по мШР от 0 до 2 баллов, и имеется “инвалидизирующий или смертельный инсульт” при оценке по мШР от 3 до 6 баллов. При оценке результатов использовали модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех больных применялось назначенное лечение.

В целом в ходе выполнения РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 инсульт развился у 141 больного: в группе плацебо, группе ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. и ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут. развился у 41, 46 и 54 больных, соответственно. В связи с отсутствием результатов оценки с помощью мШР из анализа были исключены данные трёх, пяти и пяти (соответственно) больных из групп плацебо, ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. и ривароксабана 5 мг 2 раза/сут. Таким образом, в анализ были включены данные о 128 больных, перенесших инсульт. В целом в 69,5% случаев инсульт был ишемический, в 26,6% — геморрагический и в 3,9% случаев был ИНУИ (инсульт из неустановленного источника). Прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо сопровождался статистически значимым снижением частоты развития инвалидизирующего или смертельного инсульта (такой инсульт при приеме ривароксабана в указанной дозе и приеме плацебо в целом развился у 17,1 и 52,6% больных, соответственно; $p=0,001$). Результаты дальнейшего анализа в зависимости от типа инсульта свидетельствовали о статистически значимом снижении

частоты развития инвалидирующего или смертельного инсульта ишемической природы при применении ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Следует отметить, что сходная тенденция к уменьшению частоты инвалидирующего или смертельного инсульта при приеме ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо наблюдалась и в подгруппе больных, перенесших геморрагический инсульт. В то же время отсутствовала статистически значимая связь между приемом ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо и более благоприятным исходом инсульта любого типа (т.е. прием такой дозы ривароксабана не сопровождался меньшим числом баллов по мШР).

Таким образом, несмотря на относительно большее число больных с инсультом в группе приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо (41 и 38 больных, соответственно), в группе приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо отмечалось статистически значимое снижение частоты развития инвалидирующего или смертельного инсульта.

По мнению авторов данного поискового анализа, не совсем понятно, почему прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут., но не применение более высокой дозы ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут., приводил к улучшению исходов инсульта. Однако они предполагают, что применение более высокой дозы антикоагулянта могло обуславливать более высокую частоту геморрагической трансформации ишемического инсульта и последующего ухудшения клинического исхода.

Таким образом, несмотря на то, что основной результат РКИ ATLAS ACS-2-TIMI 51 состоял в подтверждении гипотезы о положительном влиянии приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. на частоту развития клинических исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта, результаты поискового анализа, который, очевидно, может быть только основанием для выдвижения гипотезы, расширяет представление о возможной роли ривароксабана в профилактике инсульта у больных с синусовым ритмом.

Следует отметить, что подобный анализ можно было выполнить только для применения ривароксабана, поскольку, как указывалось ранее, попытки добавления других прямых пероральных антикоагулянтов к стандартной терапии больным с ОКС не приводили к улучшению прогноза в ходе выполнения РКИ дабигатрана и апиксабана.

Влияние добавления низкой дозы ривароксабана к стандартной терапии на риск развития инсульта у больных с хроническим течением заболеваний, обусловленных атеросклерозом

Несмотря на применение эффективных вмешательств для вторичной профилактики осложнений

ССЗ, примерно у 5-10% больных с ССЗ в течение приблизительно двух лет развивается рецидив заболевания [13]. Использование АСК по сравнению с плацебо с целью вторичной профилактики приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений ССЗ и риска смерти от осложнений ССЗ на 19 и 9%, соответственно [15]. Длительный прием антагонистов витамина К как изолированно, так и в сочетании с АСК, был более эффективен для вторичной профилактики после перенесенного острого ИМ, но сопровождался увеличением риска развития кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние [17].

Эффективность применения ривароксабана в сочетании с АСК или в ее отсутствие у больных со стабильным течением ССЗ изучали в РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [18]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных со стабильным течением сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, прием ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза/сут.) в сочетании с АСК по сравнению с изолированным приемом АСК приводил к снижению частоты развития осложнений ССЗ и увеличению риска развития тяжелых кровотечений. Изолированный прием ривароксабана (по 5 мг 2 раза/сут.) по сравнению с изолированным приемом АСК не приводил к снижению риска развития осложнений ССЗ и сопровождался увеличением риска развития тяжелых кровотечений.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, инсульта или ИМ, в группе сочетанного приема ривароксабана и АСК (группа P+АСК), группе изолированного приема ривароксабана (группа P) и группе изолированного приема АСК (группа АСК) развились у 4,1, 4,9 и 5,4% больных, соответственно. Для сравнения группы P+АСК и группы АСК по влиянию на основной показатель отношение риска достигало 0,76 (при 95% ДИ 0,66-0,86; $p < 0,001$), а для сравнения группы P и группы АСК — 0,90 (при 95% ДИ 0,79-1,03; $p = 0,12$).

В группе P+АСК по сравнению с группой АСК у большего числа больных развились тяжелые кровотечения (у 3,1 и 1,9%, соответственно; ОР 1,70 при 95% ДИ 1,4-2,05; $p < 0,001$), в основном за счет различий по частоте развития кровотечений, которые служили основанием для обращения в отделение неотложной помощи или госпитализации. Большая часть кровотечений была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте развития смертельных кровотечений, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в жизненно важные органы, с клиническими проявлениями. Следует отметить, что по запросу регуляторных органов

в исследовании COMPASS для тяжелых кровотоечений был использован модифицированный критерий Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу (критерии ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis), которое включало любые кровотечения, при которых требовалась госпитализация, в т.ч. с выпиской в день госпитализации, что отличает исследования COMPASS от других исследований.

Более того, результаты вторичного анализа, которые были доложены на Европейском конгрессе кардиологов в 2018г (available: www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/bleeding-in-patients-treated-with-anticoagulants-should-stimulate-search-for-cancer), свидетельствовали о том, что в подгруппе больных с тяжелыми кровотечениями, не связанными с желудочно-кишечными кровотечениями, в 5 раз увеличивалась частота выявления рака с локализацией вне желудочно-кишечного тракта (ОР 5,49 при 95% ДИ 3,95-7,62; $p<0,0001$). Причем профессор Eikelboom подчеркнул, что в ходе выполнения исследования COMPASS “более чем у 1 из 10 больных с тяжелыми кровотечениями в последующем диагностировали рак и >20% всех случаев рака диагноз был установлен у больных с развившимися кровотечениями”. Более того, он подчеркнул, что “если сочетанный прием ривароксабана и АСК позволяет выявить рак на более ранних стадиях, то, вероятно, такая тактика может обуславливать улучшение исходов у больных раком”.

На основании результатов COMPASS ривароксабан зарегистрирован для применения у больных с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий с целью “профилактики инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий в комбинированной терапии с АСК”.

В ходе выполнения исследования COMPASS специально не изучали эффекты терапии у больных, перенесших инсульт в течение предшествующего включению месяца. Следует, однако, отметить, что 1032 больных, включенных в исследование, ранее переносили инсульт, а преимущества сочетанного приема ривароксабана и АСК для профилактики таких неблагоприятных исходов, как смерть от осложнений ССЗ, инсульт или ИМ были устойчивыми у этих больных. Более того, в целом сочетанный прием ривароксабана и АСК по сравнению с изолированным приемом АСК приводил к снижению частоты развития ишемических инсультов.

При анализе отдельных компонентов основного показателя эффективности обращает на себя внимание статистически значимое снижение частоты раз-

вития инсульта при снижении смертности от осложнений ССЗ и статистически незначимом снижении частоты развития ИМ. Как указывалось ранее, в целом неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта в группе сочетанного приема ривароксабана и АСК и группе изолированного приема АСК в течение 23 мес. наблюдения развились у 4,1 и 5,4% больных, соответственно ($p<0,001$). Причем снижение основного показателя в наибольшей степени достигалось именно за счет снижения риска развития инсульта: так в указанных группах смертность от осложнений ССЗ в течение такого периода достигала 1,7 и 2,2% (снижение абсолютного риска — САР =0,5% в год; $p=0,02$), частота развития ИМ — 1,9 и 2,2%, соответственно, ($p=0,14$) и риск развития инсульта — 0,9 и 1,6%, соответственно (ОР 0,58 при 95% ДИ 0,44-0,76; САР =0,7%; $p<0,0001$). Очевидно, что в основном такое снижение риска развития инсульта было обусловлено снижением риска развития ишемического инсульта или ИНУИ: частота развития ишемического инсульта в группе P+A и группе А составляла 0,7 и 1,4% в год, соответственно, (САР =0,7%; $p<0,001$) в отсутствие статистически значимого изменения в течение 23 мес. наблюдения частоты развития геморрагического инсульта (инсульт такого типа развился у 0,2 и 0,1% больных, соответственно ($p=0,33$)).

О внимании экспертов к данным о положительном влиянии приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. свидетельствует опубликование в журнале *Circulation* статьи с отчетом о детальном анализе частоты развития инсультов разного типа в ходе выполнения исследования COMPASS [19]. Авторы анализа подчеркивают, что в ходе наблюдения, средняя продолжительность которого достигала 23 мес., риск развития ишемического инсульта или ИНУИ в группе P+A по сравнению с группой А снижался почти на 50% (0,7 и 1,4% в год; ОР 0,51 при 95% ДИ 0,38-0,68; $p<0,001$) в отсутствие статистически значимого снижения риска инсульта в группе изолированного приема ривароксабана по сравнению с группой А (ОР 0,82 при 95% ДИ 0,65-1,05). Более того, в группе P+A по сравнению с группой А статистически значимо на 42% снижался риск развития смертельного и инвалидизирующего инсульта (при оценке по МШР от 3 до 6 баллов): частота развития такого инсульта составляла 0,3 и 0,6% в год; ОР 0,58 при 95% ДИ 0,37-0,89; $p=0,01$).

Следует подробнее остановиться на установленных в ходе выполнения анализа независимых прогностических факторах риска развития инсульта, так как знание о таких факторах может помочь точнее определить группу больных, у которых сочетанное применение низкой дозы ривароксабана и АСК будет иметь

наибольшее преимущество. К таким факторам относились инсульт в анамнезе, артериальная гипертензия (АГ), повышенный уровень АД при включении в исследование, более пожилой возраст, сахарный диабет (СД), концентрация общего холестерина в крови, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, низкая скорость клубочковой фильтрации или монголоидная раса. Причем наличие инсульта в анамнезе было наиболее сильным прогностическим фактором развития инсульта (ОР 3,63 при 95% ДИ 2,65-4,97; $p < 0,0001$); в группе А частота повторного инсульта достигала 3,4% в год. Стенозирование сонных артерий на 50% или более, а также ранее выполненная реваскуляризация в бассейне кровоснабжения сонными артериями были прогностическими факторами риска развития ишемического инсульта или ИНУИ. Кроме того, с увеличением риска развития инсультов такого типа были связаны следующие факторы: более пожилой возраст, повышенный уровень систолического АД, повышенный уровень общего холестерина в крови, наличие в анамнезе АГ, СД, перенесенного инсульта, заболевания периферических артерий и принадлежность к монголоидной расе. Развитие геморрагического инсульта было связано с такими факторами, как уровень систолического АД, употребление табака, ранее перенесенный инсульт и принадлежность к монголоидной расе.

Следует отметить, высокую клиническую эффективность сочетанного применения ривароксабана и АСК по сравнению с изолированным приемом АСК в первую очередь для снижения риска развития ишемического инсульта или ИНУИ у больных с инсультом в анамнезе. Частота инсульта такого типа в группе P+A и группе А достигала 1,1 и 3,4% в год, так что CAP составило 67% (ОР 0,33 при 95% ДИ 0,14-0,77; $p = 0,01$, r для взаимодействия = 0,28). О высокой клинической эффективности свидетельствует и показатель числа больных, которым к терапии АСК следует добавить ривароксабан для предупреждения развития инсульта у 1 больного, который составил 43. Более высокая эффективность добавления ривароксабана к АСК в целом отмечалась в подгруппе больных, ранее перенесших инсульт: неблагоприятные клинические исходы, включенные в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития инсульта или ИМ, в подгруппе таких больных при сочетанном приеме ривароксабана и АСК и изолированном приеме АСК достигала 3,7 и 6,6% (ОР 0,57 при 95% ДИ 0,34-0,96; $p = 0,04$, r для взаимодействия = 0,27). Только 36 больным следовало добавить к терапии АСК ривароксабан по 2,5 мг 2 раза/сут. для предупреждения 1 неблагоприятного клинического исхода, включенного в такой показатель. Изолированный прием ривароксабана по сравнению с приемом АСК не влиял статистически значимо на риск развития ишемического инсульта

или ИНУИ (ОР 0,79 при 95% ДИ 0,41-1,52; $p = 0,47$), как и на основной комбинированный показатель в подгруппе больных с инсультом в анамнезе.

На основании выполненного анализа его авторы сделали вывод о том, что применение низкой дозы ривароксабана в сочетании с АСК может считаться перспективным подходом к использованию комбинированной антитромботической терапии для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, т.е. для тех, кому препарат был назначен по основному показанию.

Связь между добавлением низкой дозы ривароксабана к стандартной терапии больных с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью и снижением риска развития инсульта

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COMMANDER HF (A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction, or Stroke in Participants with Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure) свидетельствовали о том, что у больных с утяжелением клинических проявлений сердечной недостаточности (СН), со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и коронарной болезнью сердца (КБС), но в отсутствие фибрилляции предсердий ($n = 5022$) прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо при медиане продолжительности наблюдения 21,1 мес. не приводит к снижению частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как смерть, ИМ или инсульт (ОР 0,94 при 95% ДИ 0,84-1,05; $p = 0,27$) [20]. Причем отсутствовало статистически значимое влияние приема низкой дозы ривароксабана на комбинированный показатель безопасности частоты развития смертельного кровотечения или кровотечения в жизненно важном органе, которое могло привести к стойкой инвалидности (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,43-1,49; $p = 0,48$).

В ходе выполнения вторичного анализа данных участников исследования COMMANDER HF оценивали влияние приема ривароксабана по 2,5 мг по сравнению с плацебо на комбинированный показатель частоты развития таких тромбоэмболических осложнений, как ИМ, ишемический инсульт, внезапная смерть или смерть в отсутствие свидетелей, эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен с клиническими проявлениями [21]. Результаты такого анализа свидетельствовали о статистически значимом уменьшении числа больных, у которых развились тромбоэмболические осложнения, включая внезапную смерть или смерть в отсутствие свидетелей при

приеме низкой дозы ривароксабана по сравнению с плацебо (такие исходы развились у 13,1 и 15,5% больных, соответственно; ОР 0,83 при 95% ДИ 0,72-0,96; $p=0,01$). Таким образом, результаты такого анализа подтверждают высокую частоту развития тромбоэмболических осложнений у больных с СН, КБС и синусовым ритмом. Тем не менее, следует напомнить, что несмотря на то, что прием ривароксабана приводил к статистически значимому снижению риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с недавним утяжелением СН, эти неблагоприятные исходы не становились основной причиной смерти или развития инвалидности у таких больных.

Нельзя не вспомнить, что в целом отрицательные результаты исследования WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) [22], в которое были включены больные с СН, сниженной ФВЛЖ и синусовым ритмом, свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития ишемического инсульта при приеме варфарина по сравнению с приемом АСК (частота таких исходов составляла 0,72 и 1,36 случаев на 100 человеко-лет; ОР 0,52 при 95% ДИ 0,33-0,82; $p=0,005$). Однако прием варфарина по сравнению с приемом АСК приводил к существенному увеличению в 2 раза риска развития тяжелых кровотечений, которая достигала 1,78 и 0,87 случаев на 100 человеко-лет (отношение шансов 2,05 при 95% ДИ 1,36-3,12; $p<0,001$).

Далее подробнее остановимся на данных о частоте развития инсульта у больных, включенных в исследование COMMANDER HF. Несмотря на то, что в целом результаты исследования COMMANDER HF не подтвердили гипотезу об обоснованности изучаемой тактики, при анализе компонентов основного показателя обращает на себя внимание снижение риска развития инсульта. Так, в группе ривароксабана и группе плацебо умерли от любой причины 21,8 и 22,1% больных, соответственно (ОР 0,98 при 95% ДИ 0,87-1,10); ИМ развился у 3,9 и 4,7% больных, соответственно (ОР 0,83 при 95% ДИ 0,63-1,08), а инсульт у 2 и 3% больных, соответственно (ОР 0,66 при 95% ДИ 0,47-0,95). То есть среди всех неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель статистически значимо снижался только риск развития инсульта. Следует отметить, что частота применения АСК в сочетании с тиенопиридиновым производным или в его отсутствие в ходе выполнения исследования COMMANDER HF достигала 93,1%, а ДААТ при включении в исследование применяли 34,8% больных.

Такой эффект ривароксабана у больных с СН привлекает внимание экспертов. Так, Santulli G [23], отмечает, что несмотря на отсутствие благоприятного влияния приема ривароксабана по сравнению с плацебо на риск смерти от любой причины у больных с СН, КБС и синусовым ритмом, добавление к терапии ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. приводило

к снижению риска развития инсульта. По его мнению, дополнительная стратификация риска развития инсульта с использованием таких дополнительных факторов риска, как АГ, СД и заболевание периферических артерий, может быть полезна для выявления подгруппы больных с СН, низкой ФВЛЖ и синусовым ритмом, у которых применение антикоагулянтов будет обуславливать наибольшие преимущества. Кстати, авторы исследования COMMANDER HF предположили, что отсутствие в ходе выполнения исследования мониторинга электрокардиограммы не позволяет полностью исключить, что влияние приема ривароксабана на риск развития инсульта могло быть обусловлено, по крайней мере, отчасти, положительным влиянием на риск развития инсульта у больных с субклинической фибрилляцией предсердий [20]. Однако такое объяснение, по-видимому, не очень обоснованно, так как применение низкой дозы ривароксабана вряд ли было бы достаточно эффективно для профилактики эмболий из полостей сердца.

Возможные механизмы положительного влияния приема низких доз ривароксабана на риск развития инсульта

В целом причины развития инсульта гетерогенны, но большая часть инсультов обусловлены эмболией, источником которых становятся либо патологически измененные артерии, либо полости сердца [24]. Данные о снижении риска развития инсульта при применении комбинированной антитромботической терапии с использованием низкой дозы ривароксабана и АСК подтверждают гипотезу о том, что снижение свертываемости крови за счет добавления ингибитора Ха фактора к АСК по сравнению с изолированным приемом АСК приводит к более эффективному снижению риска развития эмболий в сосуды мозга, источником которых были не полости сердца. Известно, что Ха фактор взаимодействует с рецептором, активируемым протеазой 1-го и 2-го типа. Активация таких рецепторов в стенке артерий может приводить к усилению дисфункции эндотелия и выраженности воспаления [25]. Таким образом, подавление Ха фактора с помощью ривароксабана может снизить риск развития инсульта у больных с атеросклерозом за счет нескольких механизмов. Кроме того, ингибирование агрегации тромбоцитов может быть необходимо для подавления начала образования тромбов в участках повреждения эндотелия. Полученные в ходе выполнения исследования COMPASS данные позволяют предположить наличие синергизма эффектов антиагреганта и антикоагулянта в профилактике развития осложнений атеросклероза, что подтверждает результаты ранее выполненных исследований с гистологической оценкой тканей, которые свидетельствовали о преимуществах

сочетанного применения АСК и гепарина по сравнению с изолированным использованием таких препаратов у больных с ОКС [26]. Следует также отметить, что применение ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. может быть недостаточно для статистически значимого увеличения риска развития геморрагического инсульта даже при сочетанном применении с АСК, в то время как прием ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут. сопровождался увеличением частоты развития такого неблагоприятного исхода.

Результаты экспериментального исследования на трансгенных мышах позволяют предположить, что V фактор свертывания тромбоцитарного происхождения представляет собой ключевой медиатор развития артериального тромбоза *in vivo*, способствующий активации тромбоцитов и повышению свертываемости крови [27]. Такой фактор участвует в соединении протромбиназного комплекса с Ха фактором в месте разрыва атеросклеротической бляшки. В результате образуется большое количество тромбина на поверхности активированного тромбоцита и по механизму обратной связи отмечается ранняя активация свертывающего каскада. Считается, что прямые ингибиторы тромбина, в частности дабигатран, могут не приводить к такому же уменьшению образования тромбина, которое вызывают ингибиторы Ха фактора [27, 28]. Такую концепцию подтверждают данные о том, что V фактор свертывания крови человека высвобождается из α -гранул активированных тромбоцитов при их частично активированном состоянии, а Ха фактор оказывает в 50-100 раз большее влияние на активацию выделяемого тромбоцитами V фактора по сравнению с тромбином. Расположение активированного V фактора на поверхности тромбоцитов облегчает его связывание с Ха фактором, в результате чего образуется мощный комплекс активатора протромбина (протромбиназный комплекс). Активность такого комплекса уменьшается за счет действия прямых ингибиторов Ха фактора, но на нее не влияют ингибиторы тромбина. За счет эффектов протромбиназы тромбоцитов может образовываться слишком много тромбина, и его концентрация не может существенно изменяться за счет действия ингибиторов тромбина [29, 30]. Следовательно, активация тромбоцитов и образование начального протромбиназного комплекса играют важную роль на ранних стадиях образования артериального тромбоза. Подавление прогрессирования образования сгустка на ранних стадиях формирования тромбоза представляется особенно важным не только для профилактики развития инсульта, но и для уменьшения тяжелых последствий инсульта в случае его развития, о чем свидетельствуют обсуждаемые ранее результаты вторичного анализа данных о больных, включенных в исследование ATLAS ACS-2-TIMI 51, а также исследования COMPASS [16, 18].

Представления о взаимодействии между тромбоцитами и системой свертывания крови, а также о влиянии такого взаимодействия на ингибирование тромбоцитов, подтверждают данные о том, что подавление *ex vivo* тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂ с помощью клопидогрела уменьшает быструю экспозицию тканевого фактора в экспериментальной модели на мышах и уменьшает зависимость от тканевого фактора активность Ха фактора в суспензии тромбоцитов и нейтрофилов [31]. Применение клопидогрела существенно и быстро подавляет аннексин-связывающую активность тромбоцитов [32] и увеличивает продолжительность периода до образования тромбоцитарно-фибринового сгустка, измеряемого с помощью тромбоэластографии, которая считается маркером скорости образования тромбина [33]. Результаты других исследований также подтверждают данные об уменьшении прокоагулянтной активности тромбоцитов при добавлении *in vitro* ингибиторов P2Y₁₂ [34, 35]. Очевидно, что указанными эффектами можно объяснить не только уменьшение частоты развития инсульта, но и влияние на частоту развития смертельных и инвалидизирующих инсультов, которая, очевидно, зависит от скорости образования тромбоза в ранней фазе развития ишемического инсульта.

Заключение

Таким образом, в ходе выполнения вторичного анализа данных о больных, включенных в несколько крупных РКИ (ATLAS ACS-2-TIMI 51, COMPASS и COMMANDER HF) можно предположить, что добавление ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. к стандартной терапии, включающей антиагреганты, приводит к снижению риска развития инсульта и/или уменьшению его тяжести, оцениваемой по неврологическим показателям. Очевидно, что результаты вторичного анализа в целом не могут быть основанием для изменения тактики лечения и/или расширения показаний для применения лекарственного средства. Однако полученные данные о снижении риска развития инсульта у широкого круга больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, за счет добавления к стандартной терапии низкой дозы ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза/сут.) могут стать основанием для более частого применения такой дозы ривароксабана по одобренным показаниям, а также основанием для планирования и проведения исследований по оценке эффективности применения низкой дозы ривароксабана для снижения риска развития инсульта у больных с атеросклерозом в разных клинических ситуациях.

Отношения и деятельность: публикация подготовлена при поддержке компании АО "БАЙЕР", PP-XAR-RU-0290-1.

Литература/References

- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:61-8.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*. 2005;143:241-50.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:789-97.
- Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;196:407-18. doi:10.1007/978-3-642-00663-0_13.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr113.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708. doi:10.1056/NEJMoa1105819.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277. Epub 2011 Nov 13.
- Chen B, Cheng Q, Yang K, Lyden PD. Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2348-52. doi:10.1161/STROKEAHA.110.584920. Epub 2010 Aug 12.
- Lee da Y, Park KW, Jin BK. Thrombin induces neurodegeneration and microglial activation in the cortex *in vivo* and *in vitro*: proteolytic and non-proteolytic actions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;346:727-38.
- Nishino A, Suzuki M, Ohtani H, et al. Thrombin may contribute to the pathophysiology of central nervous system injury. *J Neurotrauma*. 1993;10:167-79.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245-54.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046. Epub 2011 Dec 15.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1350-7. doi:10.1001/jama.2010.1322. Epub 2010 Aug 30.
- Ducrocq G, Amarencu P, Labreuche J, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):730-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.141572. Epub 2012 Dec 31.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- Daaboul Y, Korjian S, Plotnikov AN, et al. Rivaroxaban and Post-Stroke Neurological Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1048-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.045.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:Suppl S:62S-69S.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *NEJM*. 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139:1134-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864.
- Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1332-1342. doi:10.1056/NEJMoa1808848. Epub 2018 Aug 27.
- Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2019 Apr 24. doi:10.1001/jamacardio.2019.1049. [Epub ahead of print].
- Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859-69. doi:10.1056/NEJMoa1202299.
- Santulli G. Stroke prevention: Learning from the master (and COMMANDER). *Sci Transl Med*. 2018;10(459). pii: eaav0340. doi:10.1126/scitranslmed.aav0340.
- Hart RG, Diener HC, Coultas SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar 1;101(3):344-51. doi:10.1093/cvr/cvt343. Epub 2014 Jan 2.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation*. 2005;112:3855-67.
- Ren M, Li R, Chen N, et al. Platelet-derived factor v is a critical mediator of arterial thrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006345. doi:10.1161/JAHA.117.006345.
- Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, et al. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;139:2170-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580.
- Monković DD, Tracy PB. Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin. *J Biol Chem*. 1990;265:17132-40.
- Esmon CT. What did we learn from new oral anticoagulant treatment? *Thromb Res*. 2012;130(suppl 1):S41-S43. doi:10.1016/j.thromres.2012.08.271.
- Leon C, Alex M, Klocke A, et al. Platelet ADP receptors contribute to the initiation of intravascular coagulation. *Blood*. 2004;103:594-600. doi:10.1182/blood-2003-05-1385.
- Gurbel PA, Bliden KP, Antonino MJ, et al. Time dependence of clopidogrel loading effect: platelet activation versus platelet aggregation. *Thromb Res*. 2012;129:1-2. doi:10.1016/j.thromres.2011.07.048.
- Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Delayed thrombin-induced platelet-fibrin clot generation by clopidogrel: a new dose-related effect demonstrated by thrombelastography in patients undergoing coronary artery stenting. *Thromb Res*. 2007;119:563-70. doi:10.1016/j.thromres.2006.05.006.
- Judge HM, Buckland RJ, Sugidachi A, et al. The active metabolite of prasugrel effectively blocks the platelet P2Y₁₂ receptor and inhibits procoagulant and pro-inflammatory platelet responses. *Platelets*. 2008;19:125-33. doi:10.1080/09537100701694144.
- Behan MW, Fox SC, Heptinstall S, Storey RF. Inhibitory effects of P2Y₁₂ receptor antagonists on TRAP-induced platelet aggregation, procoagulant activity, microparticle formation and intracellular calcium responses in patients with acute coronary syndromes. *Platelets*. 2005;16:73-80. doi:10.1080/09537100400005634.

Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом

Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П., Золотовская И. А., Терешина О. В., Данилова О. Е., Хайретдинов Р. К., Рогозина Л. А.

Цель. Оценка нарушений сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) в процессе химиотерапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и эффективности их коррекции эналаприлом.

Материал и методы. В исследование вошли 49 пациентов с впервые выявленным ХЛЛ стадии В по Binet в сочетании со стабильной стенокардией напряжения (СН) I-II функционального класса (ФК), артериальной гипертензией 1-2-й степени и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ >50%, которые не принимали препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), не имели клинических признаков сердечной недостаточности (СН) и у всех показаний к лечению по схеме FCR были до его начала. Пациенты прошли двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) исходно, до начала полихимиотерапии (ПХТ) (период V_1) и после трех (84±5 дней) (V_2) и шести (168±7 дней) (V_3) курсов ПХТ. На V_2 пациенты были разделены на две группы. К лечению в основной группе была добавлена кардиопротективная терапия (эналаприл).

Результаты. После третьего курса ПХТ отмечено относительное процентное снижение глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain, GLS) в основной и контрольной группах — на 16,16±0,80 и 16,2±0,79, соответственно ($p=0,764$), что является предиктором кардиотоксичности. При этом показатель ФВ ЛЖ (%) оставался в пределах нормального диапазона: 63,4 [65; 68] в основной группе и 63,9 [61,6; 67] в группе контроля ($p=0,960$). После шестого курса ПХТ показатели ФВ ЛЖ достоверно различались ($p=0,002$): в группе контроля у пяти пациентов (21%) зафиксировано развитие кардиотоксичности, которая отсутствовала в основной группе.

Заключение. Клинически значимое снижение GLS является маркером субклинической сократительной дисфункции ЛЖ с прогнозируемым развитием кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ в процессе химиотерапевтического лечения по схеме FCR. Своевременное добавление к лечению эналаприла позволяет предотвратить развитие кардиотоксичности у таких пациентов. Доказана необходимость ранней оценки GLS во время курсов терапии по схеме FCR для выявления и предупреждения кардиотоксичности.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, субклиническая сократительная дисфункция левого желудочка, кардиотоксичность, химиотерапия, эналаприл.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Давыдкин И. Л. — проректор по научной и инновационной работе, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической

терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Кузьмина Т. П. * — аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-5378-5687, Золотовская И. А. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Терешина О. В. — к. м. н., зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, клиники, ORCID: 0000-0003-0382-3363, Данилова О. Е. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4322-0447, Хайретдинов Р. К. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-7983-642X, Рогозина Л. А. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-6597-3872.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tatyana_kuzmina_91@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПХТ — полихимиотерапия, СН — стабильная стенокардия напряжения, ФВ — фракция выброса, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ЭхоКГ — эхокардиография, EDV — конечно-диастолический объем, EF — фракция выброса, ESV — конечно-систолический объем, E/A — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения, FCR — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб, GLS, Global L. Strain — глобальная продольная деформация, LV — левый желудочек, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

Рукопись получена 05.09.2019

Рецензия получена 09.11.2019

Принята к публикации 17.12.2019



Для цитирования: Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П., Золотовская И. А., Терешина О. В., Данилова О. Е., Хайретдинов Р. К., Рогозина Л. А. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3480.
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3480

Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril

Davydkin I. L., Kuzmina T. P., Zolotovskaya I. A., Tereshina O. V., Danilova O. E., Khairatdinov R. K., Rogozina L. A.

Aim. To assess left ventricular (LV) contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving chemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR), and to determine the enalapril effectiveness for their treatment.

Material and methods. The study included 49 patients with newly diagnosed Binet stage B CLL in combination with class I-II stable angina, stage 1-2 hypertension and

LV ejection fraction (EF) >50%. All subjects did not take angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), had no clinical signs of heart failure (HF), and all had indications for FCR combination use before study start. Patients underwent two-dimensional echocardiography initially, before starting chemotherapy (period V_1) and after three (84±5 days) (V_2) and six (168±7 days) (V_3) courses of chemo-

therapy. In period V_2 , patients were divided into two groups. Cardioprotective therapy (enalapril) was added to the treatment regimen in the experimental group.

Results. After the third course of chemotherapy, a relative percentage decrease in global longitudinal strain (GLS) was noted in the experimental and control groups — by $16,16 \pm 0,80$ and $16,2 \pm 0,79$, respectively ($p=0,764$). These changes are considered a cardiotoxicity predictor. At the same time, LVEF values remained within the normal range: 63,4% [65; 68] in the experimental group and 63,9% [61,6; 67] in the control group ($p=0,960$). After the sixth course, LVEF values significantly differed ($p=0,002$): in the control group, five patients (21%) had cardiotoxicity; in experimental group, there were no patients with cardiotoxicity.

Conclusion. A clinically significant decrease in GLS is a marker of subclinical LV contractile dysfunction and is a cardiotoxicity predictor in CLL patients receiving chemotherapy with FCR. The timely addition of enalapril to the treatment regimen can prevent cardiotoxicity in such patients. The need for early assessment of GLS during FCR courses for the detection and prevention of cardiotoxicity has been proved.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, subclinical left ventricle contractile dysfunction, cardiotoxicity, chemotherapy, enalapril.

Relationships and Activities: not.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Davydkin I.L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Kuzmina T.P. ORCID: 0000-0002-5378-5687, Zolotovskaya I.A. ORCID: 0000-0002-0555-4016, Tereshina O.V. ORCID: 0000-0003-0382-3363, Danilova O.E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Khairtdinov R.K. ORCID: 0000-0002-7983-642X, Rogozina L.A. ORCID: 0000-0001-6597-3872.

Received: 05.09.2019 **Revision Received:** 09.11.2019 **Accepted:** 17.12.2019

For citation: Davydkin I.L., Kuzmina T.P., Zolotovskaya I.A., Tereshina O.V., Danilova O.E., Khairtdinov R.K., Rogozina L.A. Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3480. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3480

Применение новых современных методов лечения с включением таргетных препаратов позволило совершить прорыв в терапии многих онкогематологических заболеваний, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов [1]. Однако все более актуальными становятся вопросы качества жизни этой категории больных, своевременное выявление и коррекция осложнений химиотерапевтического лечения [2]. В настоящее время важно не только достичь оптимального клинического ответа на лечение, но и добиться этого с минимальными негематологическими потерями, включая сердечно-сосудистые осложнения.

В 2016г Европейское общество кардиологов (The European Society of Cardiology, ESC) представило Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета ESC по практике ESC 2016 [3]. В данных рекомендациях приведены критерии кардиотоксичности, систематизированы существующие данные по токсическим эффектам на сердечно-сосудистую систему ряда химиотерапевтических препаратов с учетом их кумулятивной дозы. Тем не менее абсолютно ясно, что еще нет достаточного опыта для создания стандартов по данному направлению с учетом особенностей онкозаболеваний и побочного влияния применяемых схем химиотерапевтического лечения. Современные подходы к оценке повреждения миокарда, индуцированного противоопухолевой терапией, имеют определенные недостатки, в частности, недостаточную чувствительность для ранней диагностики субклинической сердечной и сердечно-сосудистой дисфункции, когда терапевтическая коррекция наиболее эффективна [3, 4].

В современной онкологической практике кардиотоксическое воздействие противоопухолевых методов лечения оценивается в первую очередь путем

определения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [3]. Точная оценка частоты и величины кардиотоксичности является сложной задачей, особенно, с учетом различий в критериях определения сниженной ФВ ЛЖ, частоте мониторинга и методах измерения, используемых в клинических исследованиях, ограничивающих прямые сравнения [5]. ФВ ЛЖ, по сути, отражает лишь изменения объема ЛЖ во время систолы, но не учитывает структурных изменений, которые происходят на уровне миокарда, поэтому все больше значения приобретают методы, позволяющие верифицировать субклиническое снижение функции ЛЖ. К ним относится и оценка глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain, GLS) ЛЖ, которая, являясь более воспроизводимой методикой по сравнению с оценкой ФВ ЛЖ, удобна для клинического применения [6]. Большая часть продольно ориентированных волокон расположена в субэндокардиальном слое, который наиболее чувствителен к повреждению. По этой причине измерение GLS признано более точным предиктором развития систолической дисфункции на ранней стадии [7].

В настоящей статье мы представляем данные по оценке субклинической дисфункции ЛЖ и кардиотоксичности на фоне химиотерапии у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), находящихся на лечении в отделениях гематологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России).

Цель исследования — оценить нарушения сократительной способности ЛЖ в процессе химиотерапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) у пациентов с ХЛЛ и эффективность их коррекции эналаприлом.

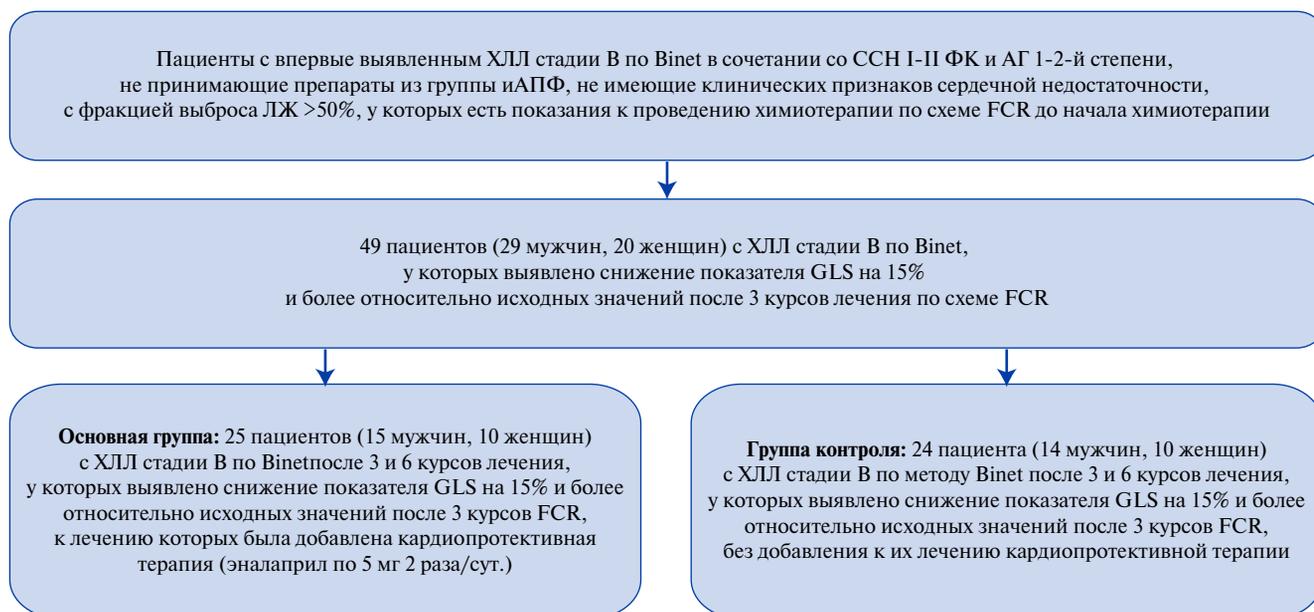


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ССН — стабильная стенокардия напряжения, ФК — функциональный класс, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, FCR (схема лечения) — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

В исследование вошли 49 пациентов (29 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $63 \pm 5,65$ года) с впервые выявленным ХЛЛ стадии В по Binet. Длительность наблюдения составила 168 ± 7 дней, на протяжении которого проведено 3 визита (V): до начала лечения (V₁), после 3 курсов полихимиотерапии (ПХТ) (V₂) и после 6 курсов ПХТ (V₃).

Критерии включения: ХЛЛ стадии В по Binet; сопутствующие стабильная стенокардия напряжения (ССН) I–II функциональных классов (ФК) и артериальная гипертензия (АГ) I–II степени; отсутствие терапии препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности (СН); ФВ ЛЖ >50%; химиотерапевтическое лечение по схеме FCR [8] до начала химиотерапии.

Критерии исключения: ХЛЛ стадий А и С по Binet; рецидивы ХЛЛ; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; сахарный диабет I и II типов; хроническая болезнь почек С3–С5 стадий; ССН III–IV ФК; нестабильная стенокардия; фибрилляция и трепетание предсердий; АГ 3-й степени; другие онколо-

гические заболевания; воспалительные заболевания в стадии обострения; заболевания щитовидной железы; терапия любыми моноклональными антителами в анамнезе; положительная проба на наличие ВИЧ и гепатиты В и С; алкоголизм, наркотическая зависимость; противопоказания к приёму эналаприла.

С помощью ограниченной рандомизации методом конвертов проведено разделение на группы. Основная группа представлена 25 пациентами (15 мужчин и 10 женщин) с ХЛЛ стадии В по Binet, получающими химиотерапевтическое лечение по схеме FCR после 3 (84 ± 5 дней) и 6 (168 ± 7 дней) курсов, у которых обнаружено снижение GLS на 15% и более после 3 курсов FCR относительно исходных значений, к лечению которых была добавлена кардиопротективная терапия (эналаприл по 5 мг 2 раза/сут.). Группа контроля — 24 пациента (14 мужчин и 10 женщин) с ХЛЛ стадии В по Binet, получающие химиотерапевтическое лечение по схеме FCR после 3 (84 ± 5 дней) и 6 курсов (168 ± 7 дней), у которых обнаружено снижение GLS на 15% и более относительно исходных значений после 3 курсов FCR, без добавления к лечению кардиопротективной терапии. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Всем пациентам была проведена стандартная двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) и спекл-трекинг (speckle-tracking) ЭхоКГ исходно, после завершения 3 и 6 курсов ПХТ. Оценивались показатели: систолической функции ЛЖ (ФВ, %; конечно-диастолический объем (КДО), мл; конечно-систолический объем (КСО), мл; GLS, %), диастолической

Таблица 1

Клинические и демографические параметры

Параметр	Основная группа, n=25	Группа контроля, n=24	p
Возраст, M±SD	63,5±6,08	63,9±5,15	0,841
Мужчины, n/%	15/60,0	14/58,0	1,000
Площадь поверхности тела, м ² , M±SD	1,8±0,14	1,8±0,1	0,733
Факторы сердечно-сосудистого риска, n/%			
Курение	11/44	13/54	0,548
Нарушение толерантности к углеводам	2/8	1/4	0,825
Дислипидемия	5/20	4/17	0,849
Сопутствующая патология, n/%			
АГ 1-й степени	10/40	11/46	0,733
АГ 2-й степени	15/60	13/54	0,733
ИБС. ССН I ФК	11/44	12/50	0,726
ИБС. ССН II ФК	14/66	12/50	0,726
Терапия сердечно-сосудистых заболеваний, n/%			
иАПФ	0/0	0/0	1,000
Бета-блокаторы	0/0	0/0	1,000
Блокаторы рецепторов ангиотензина	1/4	2/8	0,803
Блокаторы кальциевых каналов	12/48	10/42	0,711
Агонисты имидазолиновых рецепторов	5/20	6/25	0,771
Антиагреганты	15/60	12/50	0,555

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) и n/%, p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССН — стабильная стенокардия напряжения, ФК — функциональный класс, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

функции (Е/А; е' медиальный, м/с; Е/е' медиальный; е' латеральный, м/с; Е/е' латеральный; скорость трикуспидальной регургитации, м/с; индекс объема (ИО) левого предсердия (ЛП), мл/м²), функции правого желудочка (TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, мм). Для серийной оценки параметров ЭхоКГ использовался ультразвуковой сканер фирмы Philips EPIQ 5G (США). Исследование выполнялось одним и тем же специалистом, чтобы свести разброс показателей к минимуму.

Статистический анализ. Массив данных, полученных в ходе клинических и инструментальных исследований обработан статистически на персональном компьютере с операционной системой Microsoft Windows 10 с применением статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 201306263). Статистический анализ данных включал:

1) оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка;

2) расчет первичных статических характеристик исследуемых показателей, установление их точности и надежности: вычисление средних значений (M) и стандартного отклонения (M±SD). Для данных с распределением, отличным от нормального, использовались значения медианы (Me), интерквартиль-

ного интервала между 25-м и 75-м процентилями (минимум и максимум);

3) применение t-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения. Сравнение групп при отличном от нормального распределении признаков проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при p<0,05.

Результаты

Включенные в исследование пациенты имели факторы сердечно-сосудистого риска (курение, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия) и сопутствующую патологию: АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), ССН. Статистически значимые различия между группами отсутствовали. Исходные характеристики пациентов обобщены в таблице 1. Следует отметить, что до лечения пациенты обеих групп не имели статистически значимых отличий по параметрам диастолической и систолической функций ЛЖ и ПЖ (все изучаемые показатели находились в пределах нормального диапазона). Также не было продемонстрировано статистически значимого различия на V₂ при сравнении групп по всем оцениваемым параметрам. Диастолическая функция у исследуемых пациентов была сохранена в процессе химиотерапевтического лечения, параметры для ее оценки статистически значимо не различались

Таблица 2

Параметры эхокардиографии в период V₁-V₃

Показатель	Основная группа, n=25	Группа контроля, n=24	p
ФВ ЛЖ, %			
V ₁	66,9 [65; 68] (58,8; 70,5)	66,6 [64,4; 67,7] (62; 70,5)	0,944
V ₂	63,4 [63,2; 65,9] (59; 67)	63,9 [61,6; 67] (57,7; 68,3)	0,960
V ₃	65,3 [63; 66] (59; 67,6)	63,0 [58,35; 64] (48; 66,3)	0,002
КДО ЛЖ, мл			
V ₁	95,94±5,32	95,15±5,0	0,561
V ₂	100,36±5,29	100,42±5,28	0,896
V ₃	96,64±5,48	105±4,91	<0,001
КСО ЛЖ, мл			
V ₁	32,38±2,57	32,08±2,14	0,718
V ₂	35,88±2,92	36,21±3,42	0,711
V ₃	34,36±2,22	41,46±5,82	<0,001
GLS, %			
V ₁	-19,9 [-20,5; -19,3] (-21,6; -18,9)	-20,1 [-20,55; -19,35] (-21,5; -18,8)	0,968
V ₂	-16,7 [-17,2; -16,2] (-18,9; -15,9)	-16,8 [-17,25; -16,25] (-17,9; -15,6)	0,888
V ₃	-16,9 [-17,6; -16,5] (-19,3; -16,1)	-13,8 [-14,2; -13,45] (-14,9; -12,6)	<0,001
E/A			
V ₁	1 [0,95; 1,2] (0,9; 1,5)	1,045 [0,935; 1,155] (0,89; 1,47)	0,960
V ₂	1 [0,95; 1,14] (0,9; 1,32)	1,005 [0,94; 1,13] (0,84; 1,33)	0,849
V ₃	1,02 [0,95; 1,1] (0,9; 1,28)	1,06 [0,975; 1,1] (0,9; 1,3)	0,726
e' медиальный, м/с			
V ₁	0,1 [0,08; 0,11] (0,08; 0,13)	0,09 [0,08; 0,11] (0,08; 0,13)	0,478
V ₂	0,09 [0,09; 0,1] (0,08; 0,12)	0,09 [0,085; 0,095] (0,08; 0,11)	0,516
V ₃	0,09 [0,08; 0,09] (0,08; 0,12)	0,09 [0,08; 0,09] (0,08; 0,11)	0,447
E/e' медиальный			
V ₁	8,50±1,45	8,98±1,59	0,258
V ₂	9,37±1,09	9,77±1,26	0,337
V ₃	9,78±1,23	10,24±1,49	0,238
e' латеральный, м/с			
V ₁	0,13±0,019	0,13±0,017	0,984
V ₂	0,13±0,014	0,126±0,013	0,904
V ₃	0,12±0,016	0,12±0,016	0,952
E/e' латеральный			
V ₁	6,27±0,78	6,39±0,88	0,667
V ₂	6,90±0,87	7,03±1,05	0,757
V ₃	7,40±1,08	7,55±1,25	0,764
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с			
V ₁	2,25±0,19	2,24±0,20	0,936
V ₂	2,34±0,21	2,31±0,20	0,749
V ₃	2,43±0,20	2,45±0,17	0,888
ИО ЛП, мл/м²			
V ₁	30,36±2,11	29,96±2,05	0,516
V ₂	30,72±2,07	30,54±1,66	0,522
V ₃	31,54±2,02	31,25±1,81	0,617
TAPSE, мм			
V ₁	23,32±1,85	23,25±1,74	0,920
V ₂	22,32±1,59	22,38±1,28	0,865
V ₃	21,92±1,52	21,21±1,5	0,114

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), для данных с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы (Me) (интерквартильного интервала), (минимум и максимум), p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

Сокращения: V — визит (V₁ — исходно, до начала ПХТ, V₂ — после 3 курсов ПХТ (84±5 дней), V₃ — после 6 курсов (168±7 дней)), ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, КДО и КСО — конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, GLS — глобальная продольная деформация, ИО ЛП — индекс объема левого предсердия, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

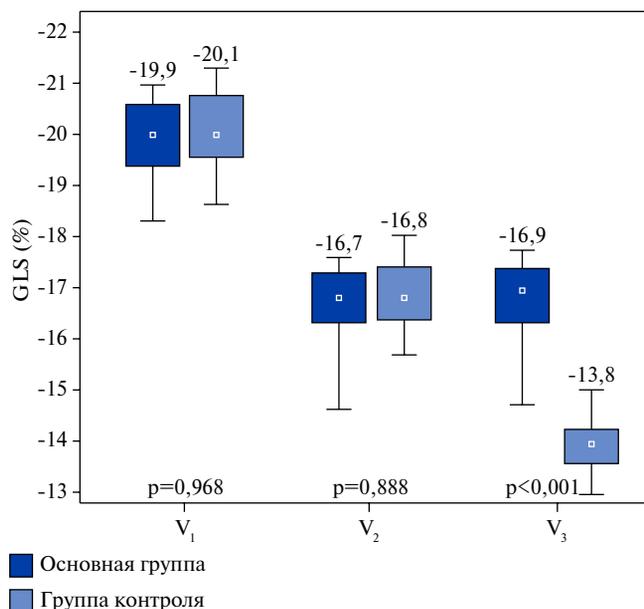


Рис. 2. Диаграмма размаха показателя глобальной продольной деформации (GLS) на визитах (V): V₁ — исходно, до начала ПХТ, V₂ — после 3 курсов ПХТ (84±5 дней), V₃ — после 6 курсов (168±7 дней).

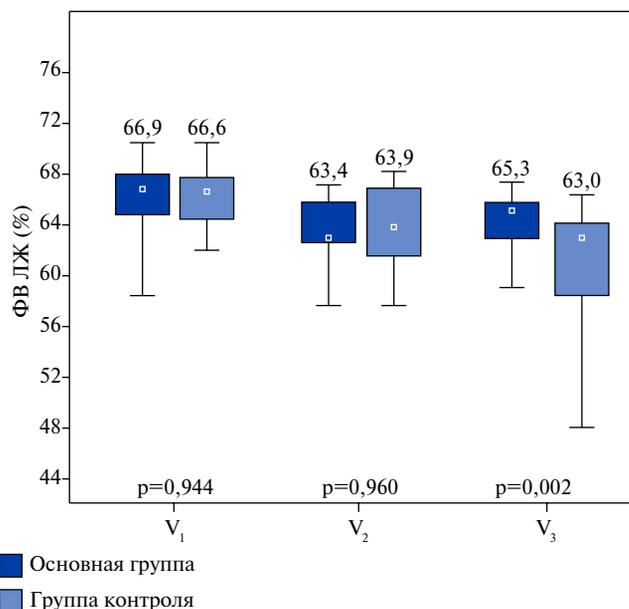


Рис. 3. Диаграмма размаха показателя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на визитах (V): V₁ — исходно, до начала ПХТ, V₂ — после 3 курсов ПХТ (84±5 дней), V₃ — после 6 курсов (168±7 дней).

в группах на протяжении всех визитов. Систолическая функция ПЖ на фоне ПХТ также не изменялась и статистически значимо не различалась в исследуемых группах на протяжении всего времени наблюдения. Анализ стандартных ЭхоКГ-параметров и GLS представлен в таблице 2.

Показатели GLS и ФВ ЛЖ, полученные на каждом визите, продемонстрированы соответственно на рисунках 2 и 3. Нами отмечено, что на V₃ GLS была статистически значимо ниже у пациентов в группе контроля (p<0,001) по сравнению с основной группой. На V₃ ФВ ЛЖ была также статистически значимо ниже в группе контроля, чем в группе пациентов, принимавших на протяжении периода наблюдения эналаприл (p=0,002).

На фоне применения кардиопротективной стратегии мы отметили достоверное снижение процессов ремоделирования в основной группе по сравнению с группой контроля, а именно: на V₂ и V₃ ФВ ЛЖ (%) составила, соответственно, 63,4 [63,2; 65,9] и 65,3 [63; 66] в основной группе и 63,9 [61,6; 67] и 63,0 [58,35; 64] в группе контроля, КДО (мл) — 100,36±5,29 и 96,64±5,48 в основной группе и 100,42±5,28 и 105±4,91 в группе контроля, КСО (мл) — 35,88±2,92 и 34,36±2,22 в основной группе и 36,21±3,42 и 41,46±5,82 в группе контроля, соответственно.

Обсуждение

Основные задачи исследования заключались в изучении особенностей нарушения сократительной способности миокарда у больных с ХЛЛ в процессе химиотерапии. Нами рассмотрены и представлены

к обсуждению вопросы роли GLS для диагностики субклинической сократительной дисфункции ЛЖ, прогнозирования кардиотоксичности и оценки эффективности кардиопротективной терапии у пациентов с ХЛЛ на фоне ПХТ.

В рамках кардиопротективной стратегии в исследовании нами использовался эналаприл в дозировке 5 мг 2 раза/сут., что является допустимым в соответствии с настоящими клиническими рекомендациями при снижении GLS на 15% и более [3]. На V₂ в группах не было продемонстрировано достоверного различия по показателю GLS, при этом мы отметили относительное процентное снижение GLS на 16,16±0,80 и 16,2±0,79 в основной и контрольной группах, соответственно, а клиническое значение имеет снижение GLS на 15% и более [9], и подобное уменьшение является предиктором кардиотоксичности. На V₃ было отмечено достоверное различие GLS (p<0,001) и его относительное снижение (p<0,001) в группах. В основной группе он составил -16,9 [-17,6; -16,5] (относительное снижение — 0,19±0,45), в группе контроля — -13,8 [-14,2; -13,45] (относительное снижение — 17,62±1,73). Изменения GLS являются количественными, более чувствительными, чем параметр ФВ ЛЖ и предшествуют ее снижению [10], а при динамическом наблюдении во время химиотерапии определяют популяцию с высоким риском развития кардиотоксических эффектов среди пациентов с ХЛЛ, как было ранее показано при ряде других нозологий [11]. Относительное снижение GLS более чем на 15% должно побуждать врачей к началу кардиопротективного лечения (например, к назначению

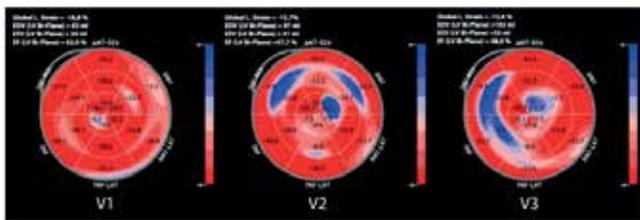


Рис. 4. Клинический пример.

Сокращения: EF — ФВ, LV — ЛЖ, EDV — конечно-диастолический объем, ESV — конечно-систолический объем, Global L. Strain — GLS.

препаратов из группы бета-блокаторов и иАПФ) [3]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что своевременное добавление к лечению эналаприла позволяет замедлить процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и предотвратить развитие кардиотоксичности.

В завершение исследования отмечены отличия по показателю ФВ ЛЖ, которая была статистически значимо ниже в группе контроля ($p=0,002$). В группе контроля у 5 (21,0%) пациентов зафиксировано развитие кардиотоксичности (снижение ФВ ЛЖ более чем на 10%, при ее значении $<53\%$), в основной группе кардиотоксичность не была диагностирована.

В качестве иллюстрации данных нашего исследования на рисунке 4 представлен клинический пример развития кардиотоксичности у пациента с ХЛЛ на фоне терапии по схеме FCR у пациентки М., 62 лет с диагностированным ХЛЛ в 2018г на основании данных общего анализа крови и иммунофенотипирования периферической крови. В течение последних 2 лет пациентку беспокоят повышение артериального давления (АД) до 160 и 105 мм рт.ст., периодически возникающие давящие боли в области сердца на фоне эмоциональной и физической нагрузок и одышка при ходьбе. Гипотензивные препараты пациентка принимает только при повышении АД. До начала химиотерапии ей проведена ЭхоКГ, которая не выявила нарушений систолической и диастолической функций ЛЖ. Начато лечение по схеме FCR. После 3 курсов ПХТ на V_2 отмечено изменение параметров систолической функции ЛЖ: GLS = -15,7% (исходно -18,8%), относительное процентное снижение данного параметра составило 16,5. ФВ ЛЖ также снизилась до 57,7% (на 5,3%), КДО и КСО продемонстрировали увеличение до 97 и 41 мл, соответственно. Пациентка была рандомизирована в группу контроля и продолжила химиотерапевтическое лечение без добавления кардиопротективной терапии. На V_3 , после завершения 6 курсов ПХТ, зафиксировано развитие кардиотоксичности, а именно: ФВ ЛЖ снизилась до 48% (по сравнению с V_1 снижение составило 15%), GLS продолжала прогрессивно снижаться и составила -12,6%. Появились жалобы на усиление одышки (при незначительной физической нагрузке) и учащение эпизодов повышения АД. Пациентке

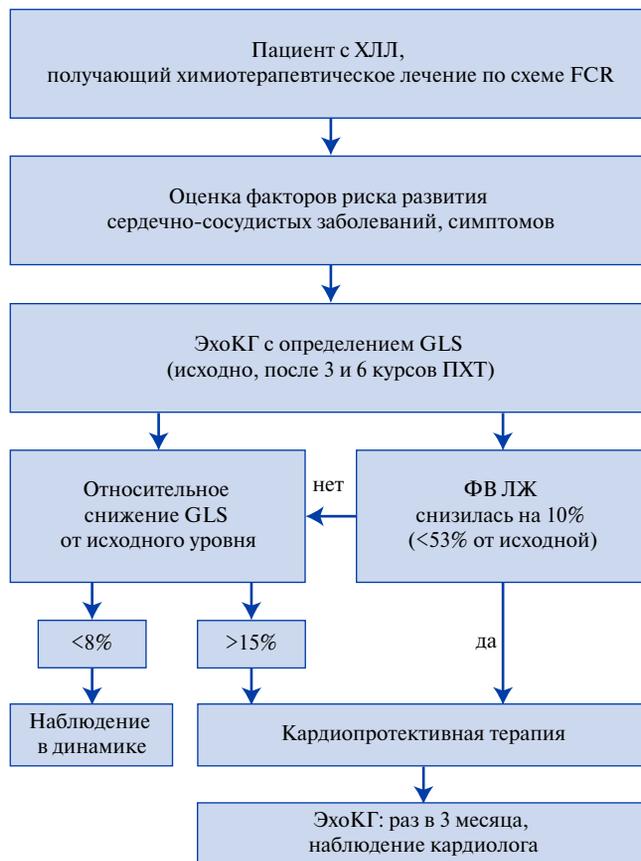


Рис. 5. Алгоритм диагностики кардиотоксичности и субклинической сократительной дисфункции миокарда у пациентов с ХЛЛ, получающих химиотерапевтическое лечение по схеме FCR.

назначена кардиопротективная терапия, рекомендованы ЭхоКГ-исследование 1 раз в 3 мес. и наблюдение кардиолога.

Данный пример наглядно демонстрирует необходимость мониторинга параметров ЭхоКГ с определением GLS и, в частности, степени его относительного снижения как предиктора кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ в процессе химиотерапии по схеме FCR. Для этого нами был разработан и предложен для обсуждения алгоритм диагностики кардиотоксичности и субклинической сократительной дисфункции миокарда у пациентов с ХЛЛ, получающих химиотерапевтическое лечение по схеме FCR (рис. 5).

Включение в обследование современных методов, направленных на обнаружение кардиотоксических эффектов, в т.ч. субклинических бессимптомных форм, при применении различных схем химиотерапии у больных с онкогематологическими заболеваниями, является оправданным и позволит сократить инвалидизацию и смертность в данной группе пациентов от сердечно-сосудистых причин.

Заключение

На основании данных нашего исследования можно сделать вывод, что клинически значимое сни-

жение GLS является маркером субклинической сократительной дисфункции ЛЖ и прогнозирует развитие кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ в процессе химиотерапевтического лечения по схеме FCR. Своевременное добавление к лечению эналаприла на стадии субклинической дисфункции позволяет предотвратить развитие кардиотоксичности. Полученные нами результаты подчеркивают необходимость ранней оценки GLS во время курсов терапии по схеме FCR для выявления и предупреждения кардиотоксичности.

Потенциальные ограничения. Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь ввиду изучения небольшой выборки,

что не позволяет в полной мере сформулировать популяционные выводы. Однако имеющиеся данные, представленные в специальной литературе по диагностике и профилактике сократительной дисфункции ЛЖ у пациентов с ХЛЛ, ограничены. Возможно, результаты, полученные в ходе нашего исследования, будут способствовать дальнейшему обсуждению диагностических подходов и рациональных схем фармакоtherapy у данного контингента больных.

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

Литература/References

- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266-87. doi:10.1002/ajh.25595.
- Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology — strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2019;280:163-75. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42. doi:10.1002/ehfj.654.
- Kuz'mina TP, Davydkin IL, Osadchuk AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia and cardiotoxicity: problems and prospects. *Astrakhan Medical Journal.* 2018;13(2):31-46. (In Russ.) Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы. *Астраханский медицинский журнал.* 2018;13(2):31-46. doi:10.17021/2018.13.2.31.46.
- Militaru A, Zus S, Cimpean AM, et al. Early Diagnosis of Cardiotoxicity in Patients Undergoing Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3255-64. doi:10.21873/anticancer.13467.
- Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(4):392-401. doi:10.1093/ehjci/jew223.
- Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):877-85. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.017.
- Abdurakhmanov DT, Abuzarova GR, Ageeva TA, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. IV Poddubnaya, VG Savchenko. Russian professional society of oncohematologists, Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of health of the Russian Federation; National Hematology society. Moscow, 2018. 356 p. (In Russ.) Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Российское профессиональное общество онкогематологов, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ; Национальное гематологическое общество. Москва, 2018. 356 с. ISBN 978-5-4465-1990-3.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93. doi:10.1093/ehjci/jeu192.
- Armstrong GT, Plana GC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2876-84. doi:10.1200/JCO.2011.40.3584.
- Çetin S, Babaoğlu K, Başar EZ, et al. Subclinical anthracycline-induced cardiotoxicity in long-term follow-up of asymptomatic childhood cancer survivors: Assessment by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2018;35(2):234-40. doi:10.1111/echo.13743.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3709

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

Вазоспастическая стенокардия — вазоспастический инфаркт миокарда

Галявич А. С.¹, Балеева Л. В.¹, Галеева З. М.¹, Галимзянова Л. А.²

Ключевые слова: инфаркт миокарда, вазоспазм.

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

Отношения и деятельность: нет.

АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЭКГ — электрокардиограмма.

¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²ГАУЗ Межрегиональный клинично-диагностический центр, Казань, Россия.

Рукопись получена 12.01.2020

Рецензия получена 27.01.2020

Принята к публикации 02.02.2020



Галявич А. С.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-9580-3695, Галимзянова Л. А. — зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0003-4359-4657.

Для цитирования: Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М., Галимзянова Л. А. Вазоспастическая стенокардия — вазоспастический инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3709. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3709

Vasospastic angina — vasospastic myocardial infarction

Galyavich A. S.¹, Baleeva L. V.¹, Galeeva Z. M.¹, Galimzyanova L. A.²

Key words: myocardial infarction, vasospasm.

Relationships and Activities: not.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia.

Received: 12.01.2020 **Revision Received:** 27.01.2020 **Accepted:** 02.02.2020

Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695, Galimzyanova L. A. ORCID: 0000-0003-4359-4657.

For citation: Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M., Galimzyanova L. A. Vasospastic angina — vasospastic myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3709. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3709

Патофизиологическим механизмом инфаркта миокарда (ИМ) 2 типа (согласно Четвертому Универсальному определению), приводящими к ишемическому повреждению миокарда, является несоответствие между доставкой и потребностью в кислороде. Остро возникшее несоответствие между доставкой кислорода к миокарду и потребности в нем может быть вызвано различными причинами, в т.ч. спазмом одной или нескольких коронарных артерий [1].

Приводим клинический случай возникновения у одного пациента с доказанным вазоспазмом нескольких ИМ в течение 6 мес.

Пациент А., 37 лет, наследственность не отягощена. Индекс массы тела 21,6 кг/м². В анамнезе бронхиальная астма, принимает симбикорт 2 раза/сут. С июля 2019г повышение артериального давления (АД) до 200/110 мм рт.ст., в связи с чем принимал каптоприл.

В июле 2019г пациент впервые ощутил боли за грудиной сжимающего характера, которые возникали в вечернее и ночное время, сопровождались повышением АД до 200/110 мм рт.ст. Обратился к терапевту поликлиники. В связи с подозрением на язвенную болезнь желудка пациент был направлен на эзофаго-

гастроскопию, при проведении которой патологии со стороны пищевода и желудка не выявили. В последующем его продолжали беспокоить сжимающая боль за грудиной и подъем АД до 180/110 мм рт.ст.

12.08.2019 ночью у пациента возникла резкая боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, шею, нижнюю челюсть, сопровождавшаяся повышением АД до 160/80 мм рт.ст. и выраженной слабостью. Со слов родственников, потерял сознание на несколько секунд. Вызванная бригада скорой помощи на записанной электрокардиограмме (ЭКГ) обнаружила подъем сегмента ST до 6 мм в отведениях V2-V6. Доставлен в стационар, где пациенту была проведена экстренная коронарная ангиография (КАГ).

Данные КАГ от 12.08.2019: передняя нисходящая артерия стенозирована в проксимальном отделе на 55% и в медиальном отделе на 70%, срединная ветвь (диаметр <2 мм) субокклюзирована в устье, огибающая ветвь стенозирована в медиальном отделе на 50%, правая коронарная артерия стенозирована в дистальном сегменте на 85%. Проведена дилатация передней нисходящей артерии как инфаркт-зависимой и установлен стент с лекарственным покрытием.

Лабораторные показатели от 12.08.2019: лейкоциты $17,2 \cdot 10^9/\text{л}$, креатинин $83,8 \text{ мкмоль/л}$, общий холестерин $2,7 \text{ ммоль/л}$, холестерин липопротеидов высокой плотности $0,87 \text{ ммоль/л}$, холестерин липопротеидов низкой плотности $1,49 \text{ ммоль/л}$, тропонин I — $45,4 \text{ нг/мл}$ (норма 0-0,3).

Данные эхокардиографии от 13.08.2019: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону 46%, гипокинезия передней стенки ЛЖ, медиального и верхушечного сегментов межжелудочковой перегородки, всех сегментов нижней стенки. Проводилось лечение: ацетилсалициловая кислота, тикагрелор, верапамил 120 мг/сут .

14.08.2019 — повторный болевой синдром, в связи с чем вновь проведена КАГ, по данным которой выявлен тромбоз стента передней нисходящей артерии, преходящий выраженный спазм правой и левой коронарных артерий. Проведено рестентирование этой артерии с применением ингибитора рецепторов тромбоцитов П₂/Й₃. Лечение продолжено.

19.08.2019 вновь интенсивная боль за грудиной с повышением уровня тропонина I с $9,76 \text{ пг/мл}$ до $12,67 \text{ пг/мл}$. На повторной КАГ от 19.08.2019: установленный ранее стент проходим, выраженный спазм коронарных артерий, купированный нитратами внутрикоронарно.

В последующем в покое наблюдались рецидивы болевого синдрома с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которые купировались введением нитратов в вену.

Суточное мониторирование ЭКГ от 22.08.2019: два эпизода элевации сегмента ST в 15:42 — 16:09 и 01:41 — 01:57 в отведениях V3-V4 до 8 мм.

Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями принимать антиагреганты и верапамил, а при болевом синдроме — нитраты. В связи с отсутствием явного атеросклеротического поражения коронарных артерий и нормальной липидограммой статины не были показаны. В связи с возможным появлением кашля на ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (в анамнезе бронхиальная астма), они также не были назначены.

15.10.2019 возникла острая сильная боль в грудной клетке с потерей сознания. Пациент был повторно госпитализирован. На КАГ от 15.10.2019: спазм ствола левой коронарной артерии до 60%, стент в передней нисходящей артерии проходим (без признаков рестеноза), огибающая ветвь сужена в медиальном сегменте до 90%. Спазмы разрешены внутрикоронарным введением нитратов.

28.10.2019 вновь возникли интенсивные загрудинные боли. Пациент госпитализирован повторно. На КАГ от 28.10.2019: контуры ствола левой коронарной артерии ровные, стент передней нисходящей артерии проходим и без признаков рестеноза.

После выписки состояние не улучшилось, сохранялись жалобы на частые загрудинные боли сжимающего характера в вечернее время, без связи с физической нагрузкой.

24.11.2019 ночью дома пациент внезапно потерял сознание. Бригадой скорой помощи проведена реанимация и пациент был повторно госпитализирован. КАГ от 24.11.2019: субокклюзия дистального сегмента передней нисходящей артерии, исчезнувшая после внутрикоронарного введения нитратов. При проведении КАГ возникла остановка сердца, пациент был реанимирован.

20.12.19 в стационаре у пациента возникли выраженные ангинозные боли со снижением АД до $87/50 \text{ мм рт.ст.}$ и частотой сердечных сокращений 60-80. На ЭКГ — элевация сегмента ST по нижней стенке, эпизод полной атрио-вентрикулярной блокады, купированный самостоятельно через 1 мин. В течение последующих 5 мин на ЭКГ зарегистрировано увеличение элевации сегмента ST по нижней стенке и возникновение элевации сегмента ST по передней стенке. Экстренная КАГ от 20.12.2019: выраженные спазмы проксимального сегмента правой коронарной артерии, среднего сегмента огибающей ветви и устья ветви тупого края, стент в передней нисходящей артерии проходим. Спазмы купированы внутрикоронарным введением нитратов. В последующем в течение 6 ч выявлено нарастание тропонина I с $0,2 \text{ нг/мл}$ до $17,7 \text{ нг/мл}$. По данным эхокардиографии от 21.12.2019: фракция выброса ЛЖ по Симпсону 55%, умеренный гипокинез апиального перегородочного, прилегающей части медиальных перегородочных, апиального, части медиального передних сегментов ЛЖ.

В лечении верапамил был заменен на дилтиазем 90 мг 2 раза/сут . В течение последующих дней госпитализации болевой синдром не повторялся. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями принимать два антиагреганта и дилтиазем.

При контроле состояния пациента через 1 мес. выяснилось, что он строго придерживается рекомендаций по приему лекарственных средств. Приступы загрудинных болей были, но редкие (1-2 раза/нед.) и слабые, не потребовавшие применения нитратов.

Особенность случая: упорное течение вазоспастической стенокардии у молодого пациента, приведшее к нескольким ИМ в течение короткого времени. Причины рецидивирующего вазоспазма коронарных артерий у данного пациента остались неясными.

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

Литература/References

1. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3459

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

Инфекционный эндокардит с тяжелым поражением головного мозга

Обрезан А. Г.^{1,2}, Останина Н. Г.^{1,3}, Обрезан А. А.^{1,2}

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, золотистый стафилококк, мультифокальные эмболические повреждения головного мозга.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург; ²ООО Международный Медицинский Центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург; ³СПб ГБУЗ "Александровская больница", Санкт-Петербург, Россия.

Обрезан А. Г. — главный врач, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6115-7923, Останина Н. Г. — врач-кардиолог, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9889-2209, Обрезан А. А.* — медбрат постовой, студент, ORCID: 0000-0001-6007-3824.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): obrezan2@yandex.ru

ИЭ — инфекционный эндокардит, ГМ — головной мозг, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 15.08.2019

Рецензия получена 11.12.2019

Принята к публикации 11.12.2019



Для цитирования: Обрезан А. Г., Останина Н. Г., Обрезан А. А. Инфекционный эндокардит с тяжелым поражением головного мозга. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3459.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3459

Infective endocarditis with severe brain lesion

Obrezan A. G.^{1,2}, Ostanina N. G.^{1,3}, Obrezan A. A.^{1,2}

Key words: infective endocarditis, *Staphylococcus aureus*, multifocal cerebral embolism.

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg; ²Sogaz International Medical Center, St. Petersburg; ³City Aleksander Hospital, St. Petersburg, Russia.

Relationships and Activities: not.

Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923, Ostanina N. G. ORCID: 0000-0002-9889-2209, Obrezan A. A. ORCID: 0000-0001-6007-3824.

Received: 15.08.2019 **Revision Received:** 11.12.2019 **Accepted:** 11.12.2019

For citation: Obrezan A. G., Ostanina N. G., Obrezan A. A. Infective endocarditis with severe brain lesion. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3459. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3459

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — тяжелое воспалительное заболевание эндокарда, с преимущественным поражением клапанов сердца.

Заболеваемость ИЭ регистрируется повсеместно и в Российской Федерации составляет более 10 тыс. человек в год, из которых ~2500 нуждаются в хирургическом вмешательстве. Основными осложнениями ИЭ являются: развитие сердечной недостаточности (СН), неконтролируемая инфекция, эмболические события различной локализации, нарушения ритма и проводимости, миокардит, перикардит, острая почечная недостаточность, неврологические осложнения и мышечно-скелетная патология [1].

В статье приводится оригинальный случай ИЭ с осложнением в виде тяжелого полифокального эмболического поражения печени, почек, селезенки и головного мозга (ГМ).

Пациент 43 лет доставлен в больницу 23.05.2019г с диагнозом внебольничная пневмония. Больной жаловался на слабость, озноб, повышение темпера-

туры до 40° С, боль в левой половине грудной клетки при глубоком дыхании, спутанность сознания и неустойчивость при ходьбе. За несколько дней до госпитализации отмечено значительное переохлаждение. Жалобы появились за 3 дня до госпитализации.

При поступлении состояние тяжелое, сознание спутанное; кожные покровы горячие. По всему телу — бледно-розовые папулезные высыпания; на кистях и стопах геморрагические бляшки. Пульс ритмичный 96 уд./мин, артериальное давление 140/50 мм рт.ст. I-й тон на верхушке ослаблен. Грубый систолический шум на верхушке, диастолический шум на аорте и в точке Боткина-Эрба. Незвучные влажные хрипы в нижних отделах грудной клетки, преимущественно справа. Печень на 2 см ниже реберной дуги. Пальпируется селезенка.

По данным лабораторных исследований: выявлен лейкоцитоз до 15,2х10⁹ кл/л, гемоглобинопения — 110 г/л. Клинический анализ мочи — без патологии. Д-димер составил 3,15 мкг FEU/мл. Международное

нормализованное отношение — 1,19 ед., активированное частичное тромбопластиновое время — 33,8 сек. Креатинин — 97 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 90 ед./л, аспаргатаминотрансфераза 48 ед./л, холестерин — 4,48 ммоль/л, С-реактивный белок — 134,1 мг/л.

На рентгенограмме участок перибронхиальной инфильтрации в нижней доле правого легкого, сердце не увеличено, корни легких не расширены.

На электрокардиограмме при поступлении отклонение оси сердца влево, диффузные нарушения реполяризации по нижне-боковой стенке левого желудочка, утрата потенциала зубца R в V3 (рис. 1).

На эхокардиографии при поступлении визуализировалось эхопозитивное неоднородное образование с неровными контурами, пролабирующее в выходной тракт левого желудочка длиной до 14 мм. Из венозной крови дважды высевался *Staphylococcus aureus*, чувствительный к гентамицину, клиндамицину, эритромицину, оксацилину, ципрофлоксацину.

При магниторезонансной томографии органов брюшной полости — очаговые изменения почек, селезенки, печени (рис. 2).

Больной получал антибиотикотерапию внутривенно: ципрофлоксацин 400 мг и гентамицин по 80 мг 3 раза/сут., на протяжении 4 нед. Самочувствие и лабораторные показатели улучшились, однако сохранялись эпизоды спутанности сознания и неустойчивости при ходьбе, больной передвигался по палате только с посторонней помощью. При компьютерной томографии ГМ обнаружены множественные очаговые патологические изменения (рис. 3).

При магниторезонансной томографии ГМ — картина мультифокальных (лобных, теменных, затылочных долей, полушарий мозжечка) структурных изменений с формированием, вероятно, внутримозговых подострых гематом в этих зонах. Рекомендована дифференциальная диагностика с многоочаговым острым нарушением мозгового кровообращения, инфекционно-воспалительными изменениями, гемато-пролиферативным процессом [2].

Больной консультирован неврологом, инфекционистом, ревматологом. Исключены клещевой энцефалит, токсоплазмоз, лептоспироз, йерсиниоз, лимфомы.

При повторной эхокардиографии через 3 нед. — глобальная сократимость левого желудочка сохранена, полости ЛЖ регистрировались на верхней границе нормы (конечный диастолический размер до 58 мм, конечный систолический размер — до 36 мм), фракция выброса составила 68%, аортальные полулуния уплотнены с краевыми уплотнениями гиперэхогенного характера за счет организованных вегетаций, аортальная регургитация 3 степени (время полуспада кривой регургитации 150 мс; *vena contracta*

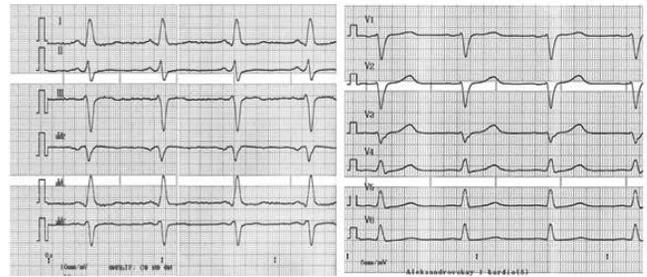


Рис. 1. Электрокардиограмма.

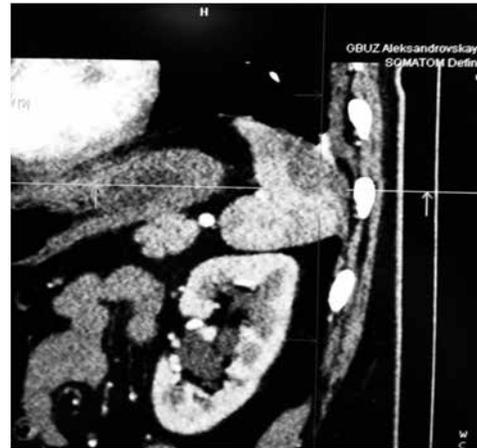


Рис. 2. Магниторезонансная томография органов брюшной полости.

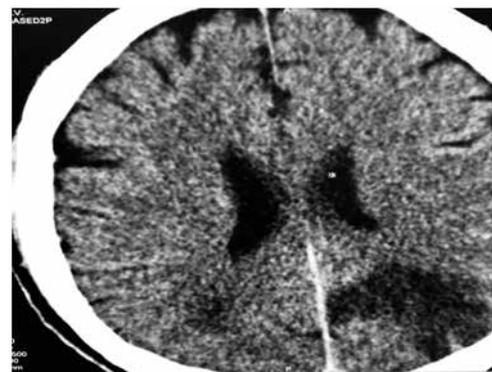


Рис. 3. Данные компьютерной томографии ГМ.

7 мм, объем регургитации >60 мл). Флотирующие вегетации и патология иных клапанов не выявлены. Определены показания к оперативному лечению (санация камер сердца, протезирование аортального клапана).

Окончательный диагноз: Инфекционный (*Staphylococcus aureus*) эндокардит с поражением аортального клапана. Аортальная недостаточность 3 степени. Хроническая СН 2 функционального класса. Мультифокальные инфаркты ГМ, эмболической этиологии. Многоочаговые инфаркты печени, селезенки, почек вегето-эмболической природы. Правосторонняя нижнедолевая очаговая пневмония.

Состояние пациента стабилизировано на фоне стандартной терапии СН, включающей мочегонные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы. Проведена открытая операция по протезированию аортального клапана с использованием биопротеза. Послеопераци-

онное течение без осложнений. Выписан в удовлетворительном состоянии, спустя 14 сут.

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

Литература/References

1. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Russ J Cardiol. 2016. 5(133):65-116. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-65-116.
2. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. Clin Infect Dis. 2008 Jul 1;47(1):23-30. doi:10.1086/588663.

Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов

Создано по инициативе РОО "Общество специалистов по неотложной кардиологии"

Председатель совета экспертов: Терещенко С. Н.¹

Комитет Совета экспертов: Арутюнов Г. П.², Галявич А. С.³, Гапонова Н. И.⁴, Гиляревский С. Р.⁵, Дупляков Д. В.^{6,7}, Жиров И. В.^{1,5}, Скибицкий В. В.⁸, Ткачева О. Н.^{2,9}, Шапошник И. И.¹⁰

В заключении Совета экспертов рассматриваются аспекты неотложной помощи при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления (АД) без клинически явного поражения органов-мишеней. В новых клинических рекомендациях Российского кардиологического общества упразднен термин "неосложненный гипертонический криз", а также изменена тактика лечения внезапного выраженного повышения АД, которая требует назначения, возобновления или модификации постоянной антигипертензивной терапии. Вместе с тем, внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД может сопровождаться субъективными симптомами, снижающими качество жизни и трудоспособность пациентов. По мнению экспертов, выраженное индивидуально-значимое повышение АД, сопровождающееся субъективной симптоматикой, необходимо лечить в амбулаторных условиях с использованием препаратов для перорального применения с быстрым началом и оптимальной продолжительностью действия, в частности, каптоприлом, который имеет убедительную доказательную базу в отношении применения для купирования выраженного повышения АД и сублингвального применения, а также имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет назначать его пациентам с сочетанной патологией. Приводится обоснование места ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Капотена (каптоприл) в качестве препарата для самостоятельного купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД, сопровождающегося субъективной симптоматикой у пациентов с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: клинические рекомендации, гипертонический криз, неконтролируемая артериальная гипертония, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл, Капотен.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФБГУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁴ФГБОУ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва; ⁵ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ⁶ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Минздрава России, Самара; ⁷ИПО ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ⁸ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; ⁹ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр,

Москва; ¹⁰ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гапонова Н. И. — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-4274-6401, Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Жиров И. В.* — в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7750-7358, Ткачева О. Н. — зав. кафедрой болезней старения, директор, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Шапошник И. И. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730.

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

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГК — гипертонический криз, ИИ — клинические исследования, нГК — неосложненный артериальный криз, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 31.01.2020

Рецензия получена 17.02.2020

Принята к публикации 18.02.2020



Для цитирования: Терещенко С. Н., Арутюнов Г. П., Галявич А. С., Гапонова Н. И., Гиляревский С. Р., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Скибицкий В. В., Ткачева О. Н., Шапошник И. И. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2): 3748. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3748

Emergency care in a sudden individually significant blood pressure increase without clinically overt target organ damage: rationale for captopril use. Expert Council opinion

Created upon an initiative of Russian Society of Specialists in Emergency Cardiology

Chairman of the Expert Council: Tereshchenko S. N.¹

Committee of the Expert Council: Arutyunov G. P.², Galyavich A. S.³, Gaponova N. I.⁴, Gilyarevskiy S. R.⁵, Duplyakov D. V.^{6,7}, Zhironov I. V.^{1,5}, Skibitskiy V. V.⁸, Tkacheva O. N.^{2,9}, Shaposhnik I. I.¹⁰

Expert Council opinion describes emergency care in a sudden individually significant blood pressure (BP) increase without clinically overt target organ damage. In the new guidelines of the Russian Society of Cardiology, the term "hypertensive urgency" was abolished, and the management of a sudden BP increase was changed. At the same time, a sudden individually significant BP increase may be accompanied by symptoms that reduce patients' quality of life and ability to work. According to experts, individually significant BP increase accompanied by symptoms requires outpatient treatment using oral rapid-onset drugs with an optimal duration of action, in particular captopril. It has a much evidence-based data on the BP increase use and sublingual administration, and also has a favorable safety profile, which allows prescribing to patients with comorbid diseases. The rationale for the use of angiotensin-converting enzyme inhibitor Capoten (captopril) as a drug for self-management of a sudden individually significant BP increase accompanied by symptoms in hypertension patients is describes.

Key words: clinical practice guidelines, hypertensive crisis, uncontrolled hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, Capoten.

Relationships and Activities: not.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³Kazan State Medical University,

Kazan; ⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ⁶Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁷Samara State Medical University, Samara; ⁸Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow; ¹⁰South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Gaponova N. I. ORCID: 0000-0003-4274-6401, Gilyarevskiy S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Zhironov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Skibitskiy V. V. ORCID: 0000-0002-7750-7358, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730.

Received: 31.01.2020 **Revision Received:** 17.02.2020 **Accepted:** 18.02.2020

For citation: Tereshchenko S. N., Arutyunov G. P., Galyavich A. S., Gaponova N. I., Gilyarevskiy S. R., Duplyakov D. V., Zhironov I. V., Skibitskiy V. V., Tkacheva O. N., Shaposhnik I. I. Emergency care in a sudden individually significant blood pressure increase without clinically overt target organ damage: rationale for captopril use. Expert Council opinion. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3748. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3748

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей России [1] и одним из наиболее значимых факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений и смертности от ССЗ. Течение АГ нередко осложняется развитием гипертонических кризов (ГК), которые до недавнего времени разделялись на 2 типа в зависимости от наличия поражения органов-мишеней: осложненные и неосложненные [2-4].

В 2018-2020 гг экспертные группы Европейского общества кардиологов (ESC) и Российского кардиологического общества (РКО) пересмотрели классификацию ГК [5, 6]. В настоящее время в российских клинических рекомендациях ГК определяется как состояние, при котором значительное повышение артериального давления (АД) (до 3 степени) ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующим немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью парентеральной терапии в условиях стационара [5]. Термин неосложненный ГК (нГК), определявший выраженное повышение АД, сопровождавшееся клиническими симптомами без признаков острого поражения органов-мишеней [4], признан устаревшим и не рекомендован к использованию [5].

Наряду с переосмыслением термина "гипертонический криз" произошел и пересмотр тактики его лечения. ГК, который согласно текущему определению, сопровождается повреждением органов-мишеней, требует лечения в условиях стационара в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии с помощью антигипертензивных препаратов для внутривенного введения с коротким периодом полувыведения [5].

Согласно рекомендациям ESC, которые рассматривают выраженное повышение АД без поражения органов-мишеней как "неконтролируемую АГ", данная клиническая ситуация требует лишь назначения/возобновления или модификации (подбора) пероральной антигипертензивной терапии согласно алгоритму медикаментозного лечения АГ в амбулаторных условиях [6]. Однако актуальные в Европе клинические рекомендации в качестве критерия контроля АГ предлагают лишь целевые абсолютные показатели АД и не рассматривают в качестве таковых индивидуальные особенности течения АГ, такие как частоту, длительность повышений АД, их взаимосвязь с этиологическими факторами, выраженность клинической симптоматики и качество жизни пациентов. Отсутствие методик комплексной оценки эффективности терапии делает затруднительной правильную оценку контроля заболевания на фоне лече-

ния АГ в реальной клинической практике (например, в ситуации редких выраженных повышений АД без поражения органов-мишеней, четко связанных с действием провоцирующих факторов или на фоне подбора антигипертензивной терапии) и выбор тактики терапии при выраженном повышении АД.

Клинические рекомендации РКО 2020г также предусматривают лечение пациентов со значительным повышением АД в амбулаторных условиях, чаще всего путем назначения пероральной терапии в соответствии со стандартными алгоритмами назначения антигипертензивной терапии [5].

Актуальная позиция экспертов ESC и РКО, предполагающая лечение выраженного повышения АД в амбулаторных условиях путем назначения лекарственных средств для перорального приема, основана на результатах ретроспективного обсервационного исследования, выполненного в период между 2008 и 2015гг с использованием данных клиники г. Кливленд, США (Cleveland Clinic Healthcare system), которые свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния более интенсивного режима терапии и госпитализации на прогноз пациентов с диагнозом “неосложненный ГК” в течение 6 мес. наблюдения [7]. Важно, что действующие клинические рекомендации ESC, АНА и РКО ставят во главу угла необходимость подбора постоянной антигипертензивной терапии, обеспечивающей достижение и удержание целевого уровня АД, что улучшает прогноз и сердечно-сосудистые исходы у больных с АГ [5, 6, 8].

Проблема выраженного повышения АД в отсутствие поражения органов-мишеней сохраняет свою актуальность. По данным Н. И. Гапоновой, в последние годы количество вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в г. Москве в связи с АГ составляет >400 тыс. ежегодно, 23% случаев составили вызовы, связанные с ГК. Следует отметить, что данная статистика учитывала вызовы в соответствии с действовавшей до 2020г классификацией, которая предусматривала разделение ГК на осложненные и неосложненные. Лишь ~2% пациентов, вызвавших СМП в связи с ГК, были госпитализированы.

Описан широкий спектр триггерных факторов, которые могут вызывать выраженное повышение АД у больных АГ, к которым относят психоэмоциональный стресс, нарушения режима питания (избыточное потребление жидкости, алкоголя, поваренной соли), изменения режима физической активности, отсутствие антигипертензивной терапии или некомплаентность пациентов назначенной антигипертензивной терапии, прием некоторых лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, назальных деконгестантов, глюкокортикостероидов, гормональных контрацептивов), потребление веществ психостимулирующего действия, метеорологические влияния [4].

Высокая частота обращений в СМП пациентов с выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней объясняется, в т.ч. тем, что выраженное и быстрое повышение АД, как правило, сопровождается субъективными симптомами (головной болью, головокружением, тошнотой и вегетативными симптомами), которые снижают качество жизни и работоспособность пациента. Отмечено, что выраженность симптомов определяется не столько абсолютными значениями АД, сколько скоростью его повышения [4]. Считаем целесообразным подчеркнуть, что наличие субъективной симптоматики на фоне выраженного повышения АД может требовать относительно быстрого снижения АД для ее купирования до назначения или интенсификации постоянной гипотензивной терапии.

Алгоритм, предложенный Peixoto AJ, в 2019г (рис. 1), не преуменьшая значимости назначения адекватной постоянной гипотензивной терапии, предлагает начинать медикаментозное лечение выраженного повышения АД, сопровождающегося субъективной симптоматикой, с назначения гипотензивных препаратов с быстрым началом действия в амбулаторных условиях [9] (рис. 1).

Данный алгоритм учитывает возможность спонтанного снижения АД в ранние сроки наблюдения пациентов с острым неосложненным повышением АД. Так, в ходе выполнения исследования, включавшего 500 пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу выраженного повышения АД, примерно в 30% случаев в течение 30 мин после пребывания в покое (до применения лекарственной терапии) АД снижалось до уровня <180/110 мм рт.ст. [10].

По мнению экспертов, для описания клинической ситуации, заключающейся в выраженном повышении АД без поражения органов-мишеней, может быть использован термин “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД”. Лечение внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД должно проводиться в амбулаторных условиях антигипертензивными препаратами для перорального приема, а тактика снижения АД должна определяться наличием субъективной симптоматики. Представляется обоснованным следующий подход к терапии данного состояния, сопровождающегося субъективной симптоматикой, который предусматривает:

- Осмотр и физикальное обследование с целью исключения поражения органов-мишеней;
- Физический и психоэмоциональный покой в течение 30 мин;
- Повторное измерение АД;
- При сохранении индивидуально-значимых высоких цифр АД — назначение гипотензивных препаратов с быстрым началом действия для перорального/сублингвального приема;

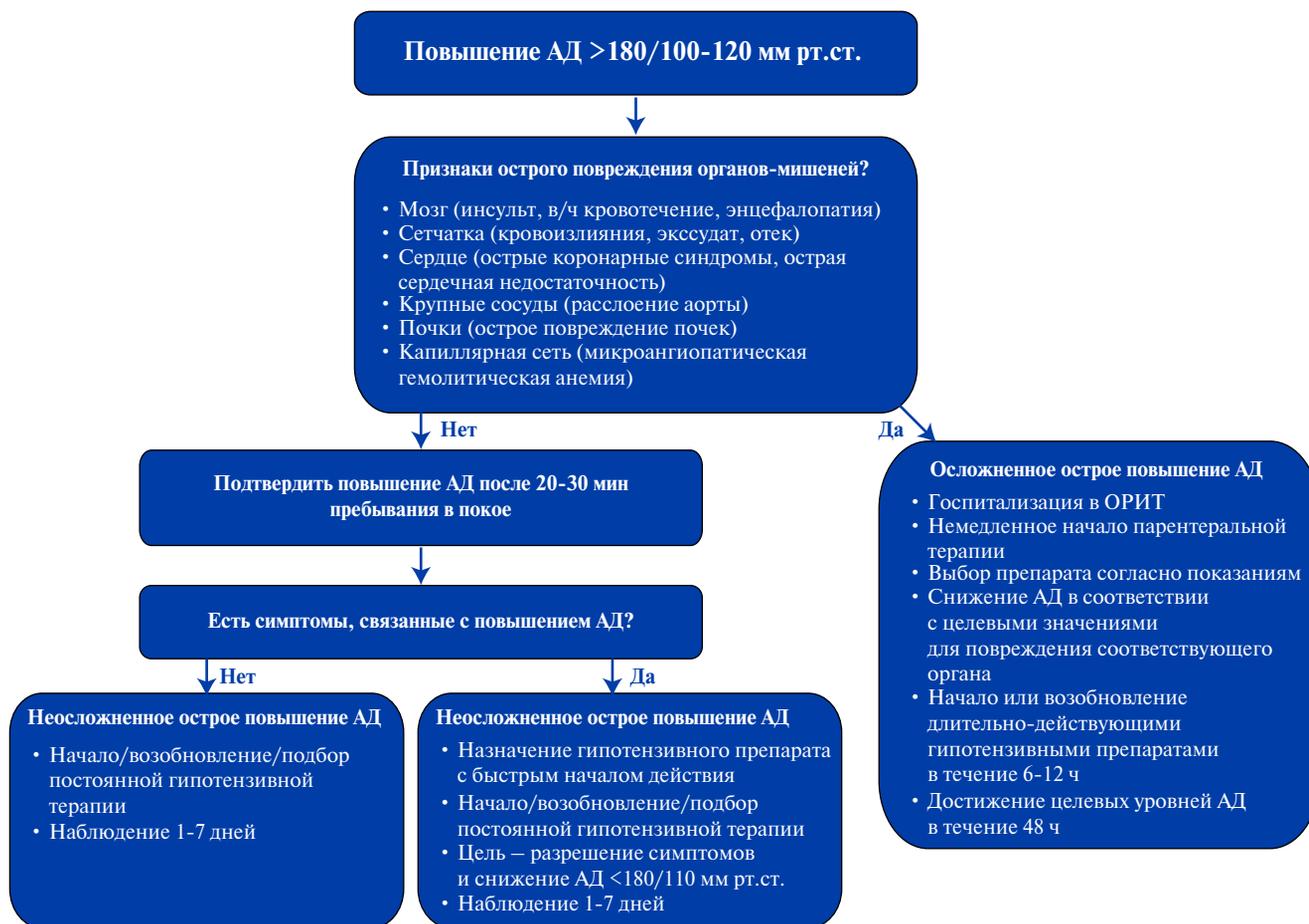


Рис. 1. Алгоритм терапии острого внезапного повышения АД по Peixoto AJ, 2019.

• Контроль АД и выраженности субъективной симптоматики — через 30 мин. После назначения гипотензивных препаратов с быстрым началом действия;

• Возобновление или подбор постоянной антигипертензивной терапии (рис. 2).

При выборе препаратов для купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД можно руководствоваться критериями, которые были сформулированы для лекарственных средств для лечения нГК [3, 4]:

• наличие убедительной доказательной базы по препарату;

• быстрое (20-30 мин) начало действия препарата, продолжающееся 4-6 ч, что дает возможность назначить базовую антигипертензивную терапию;

• дозозависимый предсказуемый антигипертензивный эффект;

• возможность применения у большинства пациентов (отсутствие побочных эффектов).

В современных зарубежных источниках в качестве гипотензивных препаратов с быстрым началом действия, применяемых перорально, наиболее часто

предлагают использовать клонидин (по 0,1-0,3 мг), лабеталол (по 200-400 мг), каптоприл (по 25-50 мг), празозин (по 5-10 мг) [9].

Необходимо учитывать, что из указанных пероральных препаратов для более быстрого снижения АД, в России широко доступен только каптоприл (Капотен). Применение клонидина в нашей стране возможно, но его доступность ограничена в связи с его включением в утвержденные списки сильнодействующих и наркотических веществ [11]. Следует отметить, что в настоящее время рекомендуется избегать использования короткодействующего нифедипина (как перорально, так и сублингвально) для быстрого снижения АД, так как непредсказуемая ответная реакция на его применение за счет чрезмерного и быстрого снижения АД может приводить к развитию тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [9, 12].

Систематический анализ результатов клинических исследований (КИ) применения ряда гипотензивных препаратов для лечения внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД приводит данные 9 КИ препаратов каптоприла

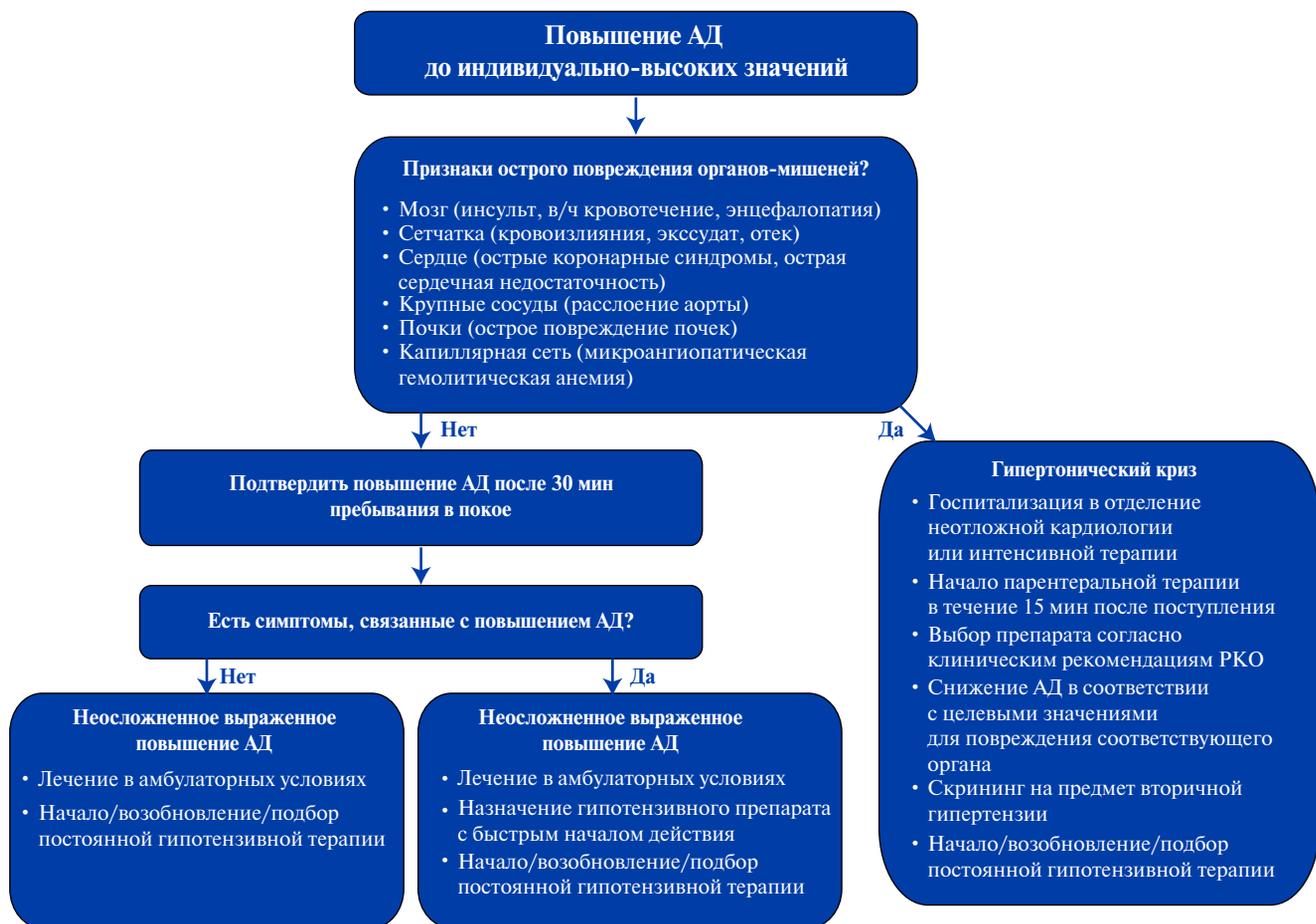


Рис. 2. Модифицированный алгоритм терапии острого внезапного повышения АД.

(1 ретроспективное когортное исследование, 2 проспективных когортных исследования, 5 сравнительных рандомизированных КИ и 1 нерандомизированное КИ с участием более 800 пациентов). Каптоприл применялся в дозах 6,25-25 мг перорально или сублингвально, дозозависимый гипотензивный эффект отмечался в течение 0,17-12 ч с момента приема. Следует отметить, что каптоприл был единственным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, который изучался в ходе рандомизированных клинических исследований у пациентов с нГК [13].

Считается, что сублингвальное применение антигипертензивных препаратов обеспечивает более высокую скорость поступления действующего вещества в системный кровоток и как следствие более быстрое развитие антигипертензивного эффекта. Следует напомнить, что нифедипин относительно долго применялся у пациентов с неосложненными кризами или выраженным повышением АД, в т.ч. и в виде капсул для сублингвального применения [14], что затем было признано ошибочным, так как нифедипин плохо абсорбируется через слизистую полости рта [15]. Имеются литературные данные

о проведенных КИ фармакокинетики сублингвального применения каптоприла, которые показали, что сублингвальное применение каптоприла в дозах 12,5-25 мг характеризуется более быстрым достижением максимальной концентрации препарата в крови (40-45 мин) при сходных с приемом внутрь параметрах значения максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой [16-18]. В ряде КИ была продемонстрирована клиническая эффективность сублингвального применения каптоприла при нГК и установлено, что гипотензивный эффект каптоприла наступает раньше (через 10 мин после приема), чем при пероральном применении, и длится до 6-8 ч [19-23]. В 2019г сублингвальное применение препарата в дозе 25-50 мг был внесен в Инструкцию по медицинскому применению препарата Капотен и зарегистрирован Министерством Здравоохранения РФ [24].

Спектр побочных действий и противопоказаний препаратов для лечения внезапных выраженных индивидуально-значимых повышений АД имеет важное значение как с точки зрения лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, так и с позиций

практики назначения этих средств пациентам с АГ для самостоятельного приема в этих клинических ситуациях.

Согласно данным эпидемиологических наблюдений, течение АГ часто осложняется развитием ССЗ и цереброваскулярных заболеваний со значимыми различиями их распространенности в зависимости от возраста и пола [25]. Ремоделирование сердца при АГ приводит к формированию дисфункции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Так, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции больных АГ составляет 16,1% у мужчин и 9,1% у женщин в возрастной группе 25-44 года и демонстрирует рост до 65,1% и 51,9%, соответственно, в группе 75-89 лет. Тяжесть ХСН также постепенно увеличивается с возрастом: доля пациентов с АГ и ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA составляет 1,5% у мужчин и 0,9% у женщин в возрасте 25-44 года с ростом до 12,3% и 10,2%, соответственно, в группе 75-89 лет [25]. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при АГ протекает параллельно с электрофизиологическим, которое приводит к развитию дисфункции синусного узла, нарушению атрио-вентрикулярного проведения и возникновению различных аритмий [26]. В исследовании Гетман С. И. продемонстрировано, что АГ сопровождала нарушения ритма и проводимости сердца у 83,3% пациентов со стойкими, клинически значимыми нарушениями ритма и проводимости сердца [27].

Каптоприл показан пациентам с ХСН и не обладает аритмогенным действием, не влияет на частоту сердечных сокращений. Наиболее значимыми противопоказаниями каптоприла являются стеноз артерии единственной почки или билатеральный стеноз почечных артерий, стеноз устья аорты и тяжелые нарушения функции печени и почек [24], что позволяет назначать этот препарат большинству пациентов с первичной АГ как в качестве средства врачебной помощи, так и в качестве средства для самостоятельного купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД.

Показано, что длительная терапия комбинациями препаратов-блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (“двойная блокада РААС”) сопровождается увеличением риска нарушения функции почек [28, 29]. Поэтому назначение каптоприла при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении АД может быть безусловно рекомендовано лишь пациентам, не получающим другие блокаторы РААС, или пациентам, которые не привержены назначенной терапии блокаторами РААС.

Высокая распространенность сопутствующих заболеваний является лишь одной из особенностей больных АГ пожилого возраста. Лабильность артери-

ального давления в ответ на физическую нагрузку, бессонницу, эмоциональное перенапряжение, метеочувствительность, низкая комплаентность из-за снижения когнитивных функций могут приводить к увеличению частоты ГК в пожилом возрасте. Снижение функциональных резервов организма в пожилом возрасте обуславливает особые требования к лечению АГ: плавное снижение АД до “целевых” уровней только при условии хорошей переносимости гипотензивной терапии, предупреждение ортостатической гипотензии, снижение систолического АД <130 мм рт.ст. не рекомендуется у пациентов старше 80 лет [30]. Эффективность и безопасность применения каптоприла для купирования нГК у пожилых пациентов была изучена в 2 сравнительных КИ. Исследование Marigliano V, et al. продемонстрировало более высокую безопасность каптоприла по сравнению с нифедипином [31]; более позднее исследование Salkic S, et al. продемонстрировало, что в субпопуляции пожилых пациентов сублингвальный прием каптоприла в дозе 25 мг был более эффективен, чем внутривенное введение урапидила в дозе 12,5 мг [32]. Согласно системе классификации FORTA ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, к которым относится каптоприл, относят к группе А (обязательный (рекомендуемый) препарат с четко выраженным преимуществом соотношения эффективности и безопасности, доказанным у пожилых пациентов при данном показании [33]. Геронтологи также подчеркивают неприемлемость приема нифедипина у лиц старше 65 лет, так как у таких пациентов его прием с высокой вероятностью увеличивает риск развития тахикардии и артериальной гипотонии и обусловленной ею ишемии миокарда [34, 35].

Высокая распространенность АГ, в т.ч. в популяции лиц трудоспособного возраста [1], высокая заболеваемость внезапными выраженными индивидуально-значимыми повышениями АД, которые сопровождаются симптомами, значительно нарушающими трудоспособность, ограниченность медицинских ресурсов делают целесообразной разработку и внедрение алгоритмов доврачебной само- и взаимопомощи в данных клинических ситуациях. Ряд кратких памяток для пациентов разработаны на основе действовавших ранее клинических рекомендаций и доступны в сети Интернет; ими предусмотрен прием гипотензивных препаратов первой помощи, предварительно рекомендованных врачом [36, 37]. Изменение тактики лечения выраженного повышения артериального давления требует обновления памяток и обучающих программ для пациентов, освещающих алгоритм действий пациентов при данном состоянии. Быстрое начало действия, дозозависимый эффект, обширная доказательная база препаратов каптоприла (Капотена), а также благоприятный профиль безопасности позволяют считать его

препаратом выбора, в т.ч. и в качестве самопомощи при внезапных выраженных индивидуально-значимых повышениях АД.

Заключение

1. Новые клинические рекомендации РКО упразднили термин “неосложненный гипертонический криз” и частично переосмыслили подходы к лечению выраженного повышения АД, подчеркнув необходимость подбора адекватной постоянной антигипертензивной терапии. Выраженное повышение АД без поражения органов-мишеней может сопровождаться субъективными симптомами, снижающими качество жизни и трудоспособность пациентов. По мнению экспертов, для обозначения выраженного повышения АД, сопровождающегося субъективной симптоматикой без признаков поражения органов-мишеней следует использовать термин “внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД”. Данное состояние необходимо лечить в амбулаторных условиях с использованием препаратов для перорального применения с быстрым началом и оптимальной продолжительностью действия. После купирования повышения АД необходимо обеспечить контроль АД путем назначения или модификации текущей гипотензивной терапии.

2. При выборе препарата для купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД следует продолжать ориентироваться на требования, разработанные к препаратам для купирования нГК.

3. Каптоприл (Капотен) в наибольшей степени соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД. Он обладает оптимальным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем: быстрое начало действия, управляемое снижение АД на несколько часов, отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений, дозозависимый эффект, что позволяет пациенту вернуться к базовой терапии после купирования повышения АД и субъективной симптоматики.

4. Каптоприл (Капотен) имеет наиболее убедительную доказательную базу в отношении применения для купирования выраженного повышения АД и сублингвального применения. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет назначать его пациентам с коморбидностью, включая ХСН, нарушения проводимости и брадикардию. Эффективность и безопасность каптоприла (Капотена) для купирования выраженного повышения АД без поражения органов-мишеней у гериатрических пациентов подтверждена в рамках клинических исследований; препарат относят к группе А классификации FORTA (Fit For Aged) (обязательный (рекомендуемый) препарат с четко выраженным преимуще-

КАПОТЕН



СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



П N 013055/01

На правах рекламы

- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03 www.akrikhin.ru

¹Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плавунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии» (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897).

акрихин
Люди заботятся о Людах

ществом соотношения эффективности и безопасности, доказанным у пожилых пациентов при данном показании).

5. Учитывая благоприятный профиль безопасности, каптоприл (Капотен) является оптимальным препаратом для самостоятельного купирования вне-

запного выраженного индивидуально-значимого повышения АД у пациентов с АГ.

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

Литература/References

- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Clinical recommendations. Arterial hypertension in adults. Russian medical society for arterial hypertension, 2016. (In Russ.) Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2016. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>
- Algorithms for managing a patient with arterial hypertension and hypertensive crisis all-Russian public organization "Promoting the prevention and treatment of arterial hypertension "Antihypertensive League". Saint Petersburg, 2019. First edition. (In Russ.) Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом Общероссийская общественная организация "Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии "Антигипертензивная лига". Санкт-Петербург, 2019. Издание первое. <https://scardio.ru/content/documents/algorithms.pdf>
- Hypertensive crisis. Edited by S. N. Tereshchenko, N. F. Plavunov. 2nd ed., additional and rererab. M.: Medpress-inform, 2013. 208 p. (In Russ.) Гипертонические кризы. Под ред. С. Н. Терещенко, Н. Ф. Плавунова. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 208 с. ISBN: 978-5-98322-968-6.
- Clinical practice guidelines hypertension in adults. Russian cardiological society, 2020. (In Russ.) Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/687>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Patel KK, Young L, Howell EH, et al. Characteristics and outcomes of patients presenting with hypertensive urgency. in the office setting. *JAMA Intern Med*. 2016;176:981-8.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e484-e594. doi:10.1161/CIR.0000000000000596.
- Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *N Engl J Med*. 2019;381:1843-52. doi:10.1056/NEJMc1901117.
- Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, et al.; Group of Investigators of the REHASE Program. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:662-7. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00001.x.
- Resolution Of the government of the Russian Federation of 29.12.2007 N 964 "List of potent substances for the purposes of article 234 and other articles of the criminal code of the Russian Federation" (as amended on 26.02.2013). (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 г. N 964 "Список сильнодействующих веществ для целей статьи 234 и других статей уголовного кодекса Российской Федерации" (в ред. от 26.02.2013).
- Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA*. 1996;276:1328-31. doi:10.1001/jama.1996.03540160050032.
- Campos CL, Herring CT, Ali AN, et al. Pharmacologic treatment of hypertensive urgency in the outpatient setting: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2018;33:539-50. doi:10.1007/s11606-017-4277-6.
- Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*. 2008;68:283-97. doi:10.2165/00003495-200868030-00003.
- van Harten J, Burggraaf K, Danhof M, et al. Negligible sublingual absorption of nifedipine. *Lancet*. 1987;2(8572):1363-5. doi:10.1016/s0140-6736(87)91258-x.
- al-Furaih TA, McElnay JC, Elborn JS, et al. Sublingual captopril — a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40:393-8.
- McElnay JC, Al-Furaih TA, Hughes CM, et al. The effect of pH on the buccal and sublingual absorption of captopril. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48:373-9.
- McElnay JC, Al-Furaih TA, Hughes CM, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of buffered sublingual captopril in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;49:471-6.
- Tschollar W, Belz GG. Sublingual captopril in hypertensive crisis. *Lancet*. 1985 Jul 6;2(8445):34-5.
- Pose Reino A, González-Juanatey JR, Fernández Velo JL, et al. Sublingual enalapril in hypertensive crisis. A preliminary study. *An Med Interna*. 1989;6:421-3.
- Gökel Y, Satar S, Paydaş S. A Comparison of the Effectiveness of Sublingual Losartan, Sublingual Captopril and Sublingual Nifedipine in Hypertensive Urgency. *Turk J Med Sci*. 1999;29:655-60.
- Gemici K, Karakoç Y, Ersoy A, et al. A Comparison of Safety and Efficacy of Sublingual Captopril with Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis. *Int J Angiol*. 1999 Jun;8(3):147-9.
- Kazerani H, Hajimoradi B, Amini A, et al. Clinical efficacy of sublingual captopril in the treatment of hypertensive urgency *Singapore Med J*. 2009;50(4), 400-2.
- Instructions for use of the medicinal product for medical use Capoten RU no. P013055/01. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного средства для медицинского применения Капотен РУ №П013055/01.
- Chazova IA, Aksenova AV, Oshchepkova EV. Features of the course of arterial hypertension in men and women (according to the National register of arterial hypertension). *Therapeutic archive*. 2019;91(1):4-12. (In Russ.) Чазова И.А., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019;91(1):4-12.
- Janashia P.H., Poteshkina N.G. Relationship of structural-functional and electrophysiological remodeling of the myocardium in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;(1):28-32. (In Russ.) Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2005;(1):28-32.
- Getman SI. Characteristics of Disturbances of Heart Rhythm and Conduction Among Patients Attending Consultation of a Cardiologist at Ambulatory Stage. *Kardiologiya*. 2018;58(6):20-8. (In Russ.) Гетман С.И. Распространенность нарушений ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе. *Кардиология*. 2018;58(6):20-8.
- ONTARGET Investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358:15:1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;367,23:2204-13. doi:10.1056/NEJMoa1208799.
- Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, et al. Treatment of arterial hypertension in patients 80 years and older and patients with senile asthenia. *Journal for continuing medical education of physicians. Cardiology: news, opinions, training*. 2017;2:76-90. (In Russ.) Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;2:76-90.
- Marigliano V, Santilli D, Fiorani M, et al. Hypertensive emergencies in old age: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens Suppl*. 1988 Nov;6(1):S91-3.
- Salkic S, Brkic S, Batic-Mujanovic O, et al. Emergency Room Treatment of Hypertensive Crises. *Med Arch*. 2015 Oct;69(5):302-6. doi:10.5455/medarh.2015.69.302-306. <https://forta.umm.uni-heidelberg.de/>, дата доступа 28.01.2020.
- American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-46. doi:10.1111/jgs.13702.
- Alshami A, Romero C, Avila A, Varon J. Management of hypertensive crises in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(7):504-12. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.07.007. https://www.gov.spb.ru/gov/terr/reg_viborg/news/61532/ доступ 28.01.2020.
- <https://www.tfoms22.ru/doc/2017/ALGORITMY-NEOTLOZHNJOJ-POMOSHNI.pdf> доступ 28.01.2020.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3727

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

О новой классификации ишемической болезни сердца

Галявич А. С.

В статье предлагается начать дискуссию по созданию новой классификации ишемической болезни сердца и в качестве одного из вариантов предложены классификации острой и хронической форм ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

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

Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Рукопись получена 28.01.2020
Рецензия получена 06.02.2020
Принята к публикации 07.02.2020



Для цитирования: Галявич А. С. О новой классификации ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3727. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3727

Discussion of a new classification for coronary artery disease

Galyavich A. S.

The article discusses the creation of a new classification for coronary artery disease. The classification of acute and chronic forms of coronary artery disease is proposed as one of the variants.

Key words: coronary artery disease, atherosclerosis, angina, myocardial infarction.

Relationships and Activities: not.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197.

Received: 28.01.2020 **Revision Received:** 06.02.2020 **Accepted:** 07.02.2020

For citation: Galyavich A. S. Discussion of a new classification for coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3727. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3727

Годы 2018 и 2019 в европейской кардиологии ознаменовались двумя крупными событиями: появлением Четвертого Универсального определения инфаркта миокарда [1] и новыми рекомендациями по хронической ишемической болезни сердца — хроническому коронарному синдрому [2]. Вместе с тем, ни в первом основательном труде международных экспертов, ни во второй революционной работе европейских экспертов не уделено внимания такому важному вопросу, как классификация этих состояний. Следует напомнить, что применяющая в нашей стране классификация ишемической болезни сердца (ИБС) была предложена Всесоюзным кардиологическим научным центром Академии медицинских наук (ВКНЦ АМН) СССР в 1984 г на основе классификации Всемирной организации здравоохранения 1979 г (цит. по Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В.) [3]. В связи со стремительным развитием кардиологии в конце XX и начале XXI вв. как в отношении методов диагностики, так и способов лечения,

стало ясно, что существующая сегодня классификация ИБС изжила себя в первую очередь с практической точки зрения. В связи с этим автор данных строк предлагает начать дискуссию по разработке новой клинической классификации ИБС. Автор надеется, что среди заинтересованных кардиологов будут как представители науки, так и практикующие врачи.

В качестве исходной версии, которая, несомненно, должна быть критически рассмотрена со всех сторон (простота, удобство, ясность, логичность, пракτικότητα применения), вниманию читателей предлагаются клинические классификации острых и хронических форм ИБС, основанные на изложенных выше международных рекомендациях [1, 2].

Клиническая классификация острой ИБС:

1. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST:
 - а) с наличием атеросклероза коронарных артерий (типы 1; 2; 3; 4 А, Б, В; 5);

б) без атеросклероза коронарных артерий (типы 1; 2; 3; 4 А, Б, В; 5).

2. Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST:

а) с наличием атеросклероза коронарных артерий (типы 1; 2; 3; 4 А, Б, В; 5);

б) без атеросклероза коронарных артерий (типы 1; 2; 3; 4 А, Б, В; 5).

3. Нестабильная стенокардия (впервые возникшая, прогрессирующая):

а) с наличием атеросклероза коронарных артерий,

б) без атеросклероза коронарных артерий.

Клиническая классификация хронической ИБС:

1. Стенокардия напряжения 1-4 функционального класса (по классификации Канадского кардиоваскулярного общества, 1976):

а) с наличием атеросклероза коронарных артерий;

б) без атеросклероза коронарных артерий.

2. Вазоспастическая стенокардия:

а) с наличием атеросклероза коронарных артерий;

б) без атеросклероза коронарных артерий.

3. Безболевая ишемия миокарда.

4. Ишемическая кардиомиопатия.

Полагаю, что предстоит достаточно длительный путь к созданию новой современной классификации ИБС и ее оформление в финальном виде. В качестве примера напому ситуацию, предшествовавшую возникновению классификации ИБС 1984г. В 1974г вышла статья академика АМН СССР Лукомского П. Е. “О формулировке диагноза ишемической (коронарной болезни) сердца” [4], которая широко обсуждалась специалистами В 1977г академик АМН и АН СССР Чазов Е. И. опубликовал работу “Спорные вопросы патогенеза и классификации ишемической болезни сердца” [5], которая также прошла этап многостороннего обсуждения. Через 7 лет после публикации данной статьи удалось сформулировать применяющуюся и поныне классификацию ИБС.

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

Литература/References

1. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2018;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2019;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Zairatianz OV, Kakturski LV. Formulation and comparison of clinical and pathological diagnoses. М.: Medizinsкое informazionnoe agentstvo, 2008. p. 424. (In Russ.) Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. М.: Медицинское информационное агентство, 2008, p. 424. ISBN 5-89481-628-9.
4. Lukomsky PE. On the formulation of the diagnosis of coronary heart disease. *Cardiology*. 1974;4:5-11. (In Russ.) Лукомский П. Е. О формулировке диагноза ишемической (коронарной болезни) сердца. *Кардиология*. 1974;4:5-11.
5. Chazov EI. Controversial issues of pathogenesis and classification of coronary heart disease. *Cardiology*. 1977;12:3-8. (In Russ.) Чазов Е. И. Спорные вопросы патогенеза и классификации ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1977;12:3-8.

Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск?

Шальнев В. И.

Медиаторы воспаления играют важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). Результаты экспериментальных и рандомизированных клинических исследований, посвященных роли различных ингибиторов воспаления в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), проведенных в последние годы, в особенности, CANTOS и COLCOT, знаменуют новый этап, который может кардинально изменить течение и исходы заболевания. Анализируется собственный опыт в изучении данной проблемы. Перспективы применения иммуномодулирующих и противовоспалительных средств, снижающих остаточный воспалительный риск в лечении ИБС, видятся достаточно широкими, но требуются дополнительные исследования для определения их роли и места в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление, статины, иммуномодуляторы.

Отношения и деятельность: нет.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Шальнев В. И. д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-6369-8237, ResearcherID: P-1672-2014.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок.

Рукопись получена 21.01.2020

Рецензия получена 03.02.2020

Принята к публикации 06.02.2020



Для цитирования: Шальнев В. И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3720.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720

Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk?

Shalnev V. I.

Inflammatory mediators play an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS). The results of experimental and randomized clinical trials on the role of various inflammation inhibitors in the treatment of coronary artery disease (CAD), in particular CANTOS and COLCOT, mark a new stage that can significantly change the clinical course and outcomes of the disease. We analyze our own experience in studying this problem. There are much prospects for the use of immunomodulatory and anti-inflammatory drugs reducing the residual inflammatory risk, but additional studies are needed to determine their role in the treatment of CAD.

Key words: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation, statins, immunomodulators.

Relationships and Activities: not.

I. I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Shalnev V. I. ORCID: 0000-0002-6369-8237, ResearcherID: P-1672-2014.

Received: 21.01.2020 **Revision Received:** 03.02.2020 **Accepted:** 06.02.2020

For citation: Shalnev V. I. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3720. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720

Активное применение инвазивной реваскуляризации миокарда с использованием коронарных стентов и современной медикаментозной терапии привело к значительному снижению летальности при остром коронарном синдроме (ОКС) [1-4]. За 10 лет, с 2004 по 2014гг количество чрескожных коронарных вмешательств в России увеличилось в 10 раз, а операций аорто-коронарного шунтирования в 3 раза. Смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) у мужчин трудоспособного возраста за этот период снизилась почти на 20% [1]. Однако в последнее время стало очевидно, что эти успехи, достигнутые за счет активного внедрения инвазивной реваскуляризации миокарда и оптимальной, по существующим

клиническим рекомендациям, комплексной терапии исчерпали свой потенциал и дальнейшего снижения летальности не происходит. Достигнутый прогресс относится в большей степени к острому периоду заболевания, тогда как отдаленные результаты не столь оптимистичны. В течение первого года после ОКС у 14,6% больных, перенесших чрескожную реваскуляризацию со стентированием и получающих оптимальную медикаментозную терапию, включающую двойную антитромботическую терапию, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, β -блокаторы, происходят сосудистые события в виде повторных инфарктов миокарда (ИМ), госпитализа-

ции в связи с ОКС, реваскуляризации и сердечной смерти. В течение 2 лет после перенесенного ОКС указанные события происходят уже у 25% больных, а через 4 года — почти у 40%. По данным международных регистров, летальность через 6 мес. после перенесенного ОКС достигает 12,1%, через 2 года — 17,8% [5-8]. Чрескожная ангиопластика и стентирование в области стеноза коронарного русла, при всей их безусловной значимости, не влияют на основной патологический процесс, имеющий диффузный характер. Очевидно, что необходимо искать новые пути воздействия на патогенетические факторы ишемической болезни сердца (ИБС). Рядом авторов выдвинута концепция “остаточного риска” после перенесенного ОКС, который обусловлен различными факторами — состоянием сосудистого русла, выраженностью дислипидемии, сопутствующей патологией и активностью атеросклеротического процесса. Большинство исследователей выделяют 3 основные составляющие остаточного риска — воспалительный, липидный и тромботический риск, воздействие на которые может изменить прогноз у данной категории больных. Одним из ведущих факторов, определяющих судьбу атеромы, является активность иммунно-воспалительных процессов в бляшке и окружающих тканях, который сегодня определяется как “остаточный воспалительный риск” у больных ИБС [9]. По мнению Paul Ridker, одного из авторов данной концепции, о наличии такого риска у больных ИБС свидетельствует уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови >2 мг/л на фоне терапии статинами. Появлению данного определения предшествовали многочисленные фундаментальные и клинические исследования, сформировавшие новую концепцию атерогенеза и изменивших традиционные представления о патогенезе ишемической болезни сердца. Это относится как к атеросклерозу — хроническому, длительно текущему процессу, лежащему в основе заболевания, так и острым формам ИБС — нестабильной стенокардии и ИМ, объединяемых сегодня термином “острый коронарный синдром”. В течение последних лет сформировалась новая концепция атеротромбоза, согласно которой значительную роль в прогрессировании атеросклеротических изменений в сосудах, разрушении коллагенового покрытия атеромы и последующего тромбоза играют иммунно-воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке и окружающих ее тканях [9-12]. Это подтверждается тем, что почти 50% больных ИМ и инсультом имеют нормальный уровень липидов, и ~20% больных ИБС не имеют никаких традиционно оцениваемых факторов риска, но у них отмечается повышенный уровень маркеров воспаления в плазме крови. Медиаторы воспаления участвуют в атерогенезе на всех стадиях, начиная с эндотелиальной дисфункции до разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки и последу-

ющего тромбоза, непосредственной причины ОИМ и инсульта. Помимо многочисленных экспериментальных исследований, это подтверждено результатами изучения материалов, полученных при операциях и катетерных инвазивных процедурах у больных с различными формами ИБС. В кровотоке и атеросклеротических бляшках в зоне инфаркт-связанной артерии обнаружены высокая активность макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины, повышенный уровень матричных металлопротеиназ — активных протеолитических ферментов, разрушающих коллагеновое покрытие бляшки, ряда других медиаторов воспаления [11-14]. При развитии ишемии и некроза в миокарде медиаторы воспаления играют важную роль в воспалительном ответе и постинфарктном ремоделировании миокарда, во многом определяя клиническое течение и репаративные процессы в миокарде у больных ОИМ [15]. Эти данные вызвали закономерный интерес к изучению возможностей фармакологического воздействия на воспалительные факторы, вовлеченные в патогенез атеротромбоза. Попытки применения традиционных мощных противовоспалительных средств — кортикостероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных средств, окончились неудачей. Они вызывали большое количество побочных эффектов, увеличивали частоту разрывов миокарда, замедляли репаративные процессы при ОИМ и повышали сердечно-сосудистую смертность при более длительном применении [16, 17]. К сегодняшнему дню проведено большое количество исследований, в которых изучались различные фармакологические агенты, влияющие на активность медиаторов воспаления в зоне атеротромбоза, ишемии и некроза миокарда. Большинство из них, к сожалению, окончилось безрезультатно. Как правило, эти исследования не вышли за пределы экспериментальных исследований на животных, и, хотя несколько препаратов дошли до стадии клинических испытаний, они также не дали значимых положительных результатов [15, 16, 18]. Попытки применения моноклональных антител к CD18, блокатора фактора С5 комплемента пекселизумаба, ингибиторов секреторной фосфолипазы А2 вареспладиба и дарапладиба у больных ИБС не привели к положительным результатам (данные клинических исследований COMMA, PRIMO-CABG, COMPLY, SOLID-TIMI 52, VISTA-16). Первое применение ингибитора СРБ (1,6-бис-фосфор-холин-гексана) было успешным [19]. В эксперименте его введение ограничивало размер ИМ у животных, однако этот эффект не был подтвержден клиническими исследованиями. В 2016г Kleveland O, et al. сообщили о положительном эффекте при использовании моноклональных антител к рецепторам интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаба) у больных ОИМ. Авторы отметили значительное снижение активности воспа-

лительного ответа, существенное снижение уровня СРБ и тропонина Т в крови у больных, получивших тоцилизумаб по сравнению с плацебо. В своем небольшом (107 больных) исследовании второй фазы авторы ограничились оценкой воспалительной реакции при ОИМ и не сообщили о влиянии данного лечения на клиническое течение заболевания [20]. Аналогичный результат был получен при изучении эффективности ингибитора Р-селектина инклакумаба. После успешной экспериментальной части было проведено клиническое исследование второй фазы у 544 больных ОКС. Внутривенное введение инклакумаба перед чрескожным коронарным вмешательством у больных ОКС уменьшало воспалительный ответ и уровень тропонина I на 24% по сравнению с плацебо, однако исследование третьей фазы с оценкой клинических результатов по твердым конечным точкам не было проведено [21]. Одним из последних в этой многолетней цепи неудач стало крупное международное клиническое исследование LATITUDE-TIMI 60, результаты которого были недавно опубликованы [22]. Авторы изучали влияние нового противовоспалительного агента, ингибитора Р 38 митоген-активируемой протеин-киназы лосмапимода на клиническое течение ИМ. Ранее в экспериментальных моделях и клиническом исследовании второй фазы получены данные об активном влиянии препарата на уровень маркеров воспаления. Результат лечения оценивался по конечной точке исследования, включавшей повторный ИМ, повторный эпизод ишемии с реваскуляризацией и смерть от сердечно-сосудистых причин. В исследование было включено 3500 больных, госпитализированных с ОИМ, рандомизированных к терапии лосмапимодом или плацебо в течение 3 мес. и наблюдения в течение 12 нед. после окончания терапии. Авторы не выявили различия в клиническом течении ОИМ по конечной точке исследования в группах лосмапимода и плацебо. До последнего времени единственным классом средств, способных влиять на активность воспаления в атероме, оставались статины, применение которых на сегодня является краеугольным камнем терапии ИБС. Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект статинов хорошо известен и подтвержден многочисленными исследованиями. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ОКС, статины назначаются всем больным с ОКС, независимо от исходного уровня липидов в крови [3, 4]. В течение ряда лет авторы данного сообщения также изучали эффективность раннего назначения высоких доз статинов при ОКС, влияние этой терапии на активность широкого спектра цитокинов и СРБ в крови у больных ИБС и прогностическое значение различных медиаторов воспаления [23-25]. Нами было отмечено снижение активности ряда медиато-

ров воспаления в плазме крови на фоне ранней (с первых суток) терапии максимальными дозами статинов у больных ОКС, что сопровождалось более благоприятным клиническим течением заболевания [24-26]. Однако у части больных, несмотря на максимальные суточные дозы аторвастатина и симвастатина, существенного снижения уровня маркеров воспаления в первые 2 нед. заболевания не отмечалось, что сочеталось с более высоким риском повторных сосудистых событий в последующие 6 мес. наблюдения [27]. Обладая выраженным гиполипидемическим действием, статины имеют весьма умеренный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Резюмируя результаты проведенного исследования, мы отмечали необходимость поиска новых, селективно действующих ингибиторов воспаления в атероме. 2018г можно считать определенной вехой в истории изучения данной проблемы, т.к. после многих лет бесплодных поисков получены первые положительные клинические результаты применения ингибиторов воспаления при ИБС. В течение года опубликованы результаты крупных международных клинических исследований, в которых изучались два различных по механизму действия препарата, способных влиять на активность воспаления в области атеромы. В исследованиях CANTOS и CIRT изучалась эффективность использования моноклональных антител к ИЛ-1 β (канакинумаба) и малых доз иммунодепрессанта метотрексата на течение ИБС. Важно отметить, что все больные в данных исследованиях получали лечение статинами и терапия канакинумабом и метотрексатом дополняла иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект, присущий этому классу препаратов. В исследование CANTOS было включено 10061 больной, перенесших ОИМ и имевших уровень СРБ в крови >2 мг/л. В течение 5 лет оценивалось влияние канакинумаба в сравнении с плацебо на конечную точку исследования — повторный ИМ, инсульт и смерть от всех сердечно-сосудистых причин. В группе больных, рандомизированных к терапии канакинумабом, изучалось 3 дозы препарата — 50, 150, и 300 мг, которые вводились подкожно 1 раз в 3 мес. Оказалось, что из трех тестируемых доз препарата только одна — 150 мг оказалась достоверно эффективнее плацебо по влиянию на конечную точку исследования. В этой группе отмечено снижение на 15% всех сосудистых событий по сравнению с плацебо [28, 29]. Все три дозы достоверно снижали уровень СРБ в плазме крови, соответственно, на 26, 37 и 41%, по сравнению с плацебо, не влияя на уровень липидов крови. В группе канакинумаба, как и ожидалось, отмечено больше инфекционных осложнений и случаев тромбоцитопении, что характерно для препаратов этого класса. Одновременно было отмечено достоверно меньше новых случаев онкологической патологии, в частности, рака легких в группе канаки-

нумаба. Это явилось неожиданной находкой, и этот факт, по мнению авторов исследования, требует дополнительного изучения. Снижение случаев повторных ОИМ и сердечной смерти авторы объясняют ролью ИЛ-1 β в атеротромбозе и снижением остаточного воспалительного риска у больных ИБС. Роль ИЛ-1 β в патогенезе ОКС достаточно хорошо известна. ИЛ-1 β увеличивает экспрессию генов факторов тромбоза и ингибиторов фибринолиза, участвует в процессе миграции клеточных элементов через эндотелий, увеличивая синтез молекул эндотелиальной адгезии и ИЛ-8. Он служит основным стимулятором образования ИЛ-6, а также синтеза острофазовых воспалительных белков — СРБ и сывороточного амилоида А [30-32]. Воспалительный каскад ИЛ-1 β — ИЛ-6 — СРБ в последние годы привлекает большой интерес как одна из основных мишеней в снижении активности воспалительного процесса в атероме [20, 29, 33]. ИЛ-6 является одним из ведущих цитокинов в патогенезе ОКС, в связи с чем воздействие на ИЛ-6 и его сигнальную систему авторы считают одним из основных факторов достигнутого в исследовании CANTOS эффекта. Являясь основным стимулятором продукции СРБ, ИЛ-6 также увеличивает адгезивные свойства эндотелия за счет активации образования Е-селектина, клеточных молекул адгезии — ICAM-1, VCAM-1, и стимулирует образование ряда провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 также влияет на содержание гемостатических факторов, таких как фибриноген, фактор Виллебранда, фактор свертывания VIII, активирует агрегацию тромбоцитов. ИЛ-6 усиливает продукцию макрофагами тканевого фактора, основного триггера тромбоза и матричных металлопротеиназ — ключевых факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующей тромботической окклюзии сосуда [33, 34]. В проведенном нами исследовании динамика содержания ИЛ-6 в крови у больных ОКС оказалась наиболее точным предиктором осложненного течения заболевания из всех изучавшихся медиаторов воспаления. Отсутствие снижения или увеличение содержания ИЛ-6 в плазме крови в первые 14 суток ОКС сочеталось со значительным увеличением риска повторных ИМ и других сосудистых событий в течение последующего наблюдения. На основании полученных данных мы предложили уравнение логистической регрессии для индивидуальной оценки возможного риска осложнений, основанное на динамике содержания ИЛ-6 и СРБ в плазме крови в остром периоде заболевания [27, 35]. В крупном многоцентровом международном исследовании CIRT изучалось влияние на активность воспаления в сосуде и клиническое течение ИБС другого фармакологического агента — метотрексата. Базовой предпосылкой к проведению данного исследования являлись данные о том, что у больных с рев-

матоидным и псориатическим артритом, получавших терапию метотрексатом, отмечалось меньше случаев ОИМ и других сосудистых событий. В исследование было включено 4876 больных, рандомизированных к приему метотрексата в дозе 15-20 мг/нед. или плацебо. Критериями включения в исследование являлись перенесенный ОИМ или ИБС с ангиографически доказанным многососудистым поражением коронарного русла. Результат лечения оценивался по влиянию на конечную точку исследования — повторный ИМ, инсульт и смерть от всех сердечно-сосудистых причин. В отличие от исследования CANTOS, авторам не удалось получить положительных результатов. Терапия метотрексатом не влияла на уровень СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6. Не отмечено различия и в клиническом течении ИБС по конечной точке исследования в группах метотрексата и плацебо — отмечено, соответственно, 201 и 207 случаев, в связи с чем исследование было остановлено досрочно через 2 года после начала [36]. Сопоставляя результаты исследований CANTOS и CIRT, исследователи пытались ответить на вопрос, почему в них получены настолько различные результаты. Возможным объяснением авторы считают различный дизайн исследований и различные механизмы влияния на воспаление в зоне атеромы изучаемых средств. В исследование CANTOS включались больные с исходно повышенным уровнем СРБ, тогда как в исследовании CIRT уровень СРБ не был критерием включения. В связи с этим в исследовании CANTOS исходно средний уровень СРБ был в 4 раза выше, чем в исследовании CIRT и, следовательно, больные имели более высокий остаточный воспалительный риск. Этим можно объяснить снижение на 40% уровня СРБ и ИЛ-6 в исследовании CANTOS и отсутствие такого эффекта при терапии метотрексатом. Другим фактором является то, что метотрексат и канакинумаб действуют на различные воспалительные звенья при атеротромбозе. Очевидно, стимуляция каскада ИЛ-1 β — ИЛ-6 — СРБ является более значимой в патогенезе внутрисосудистого воспаления, чем активация освобождения аденозина, с которой связывают эффект метотрексата [36, 37]. Следующей возможной мишенью воздействия на триггеры внутрисосудистого воспаления является внутриклеточный протеиновый комплекс инфламмасом. Этот комплекс, содержащийся в макрофагах, нейтрофилах, клетках эндотелия и кардиомиоцитах, является механизмом иммунной защиты и одним из ведущих активаторов системного воспаления. На сегодняшний день известно несколько видов инфламмасом (NLRP1, NLRP3, NLRC4 и др.) из которых NLRP3 (nod-like receptor protein 3) тип, видимо, наиболее тесно связан с атеросклеротическим поражением сосудов [38, 39]. В ответ на ряд повреждающих стимулов происходит активация этого

протеинового комплекса. Активация NLRP3 инфламмасом запускает регулируемый каспазой-1 механизм синтеза мощных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β и ИЛ-18, с последующей стимуляцией образования ИЛ-6, интерферона- γ и СРБ, важнейших триггеров воспаления в атероме и атеротромбоза. Одной из научных сенсаций последних лет было открытие механизма активации NLRP3 рецепторов кристаллами холестерина, что может быть еще одним доказательством связи липидного и воспалительного звеньев в атерогенезе [40]. В настоящее время идет поиск возможных путей воздействия на этот сложный внутриклеточный механизм активации воспаления в сосуде. В экспериментальных моделях ИМ на животных получены данные об уменьшении реперфузионного повреждения и активности воспалительного ответа при ингибировании NLRP3 инфламмасом некоторыми агентами [41, 42]. На сегодня известен один препарат, разрешенный к клиническому применению, эффект которого связывают с ингибирующим действием на NLRP3 тип инфламмасом. Это противовоспалительный препарат колхицин, который много лет применяется в лечении подагры и перикардита. Механизм действия колхицина окончательно неизвестен, обсуждается несколько возможных точек приложения, приводящих к снижению активности NLRP3 инфламмасом и синтеза провоспалительных цитокинов. Применение колхицина у больных ИБС и влияние на активность маркеров воспаления ранее изучалось в нескольких небольших исследованиях, давших противоречивые результаты [43]. В ноябре 2019г были представлены результаты первого крупного многоцентрового исследования по эффективности колхицина у больных, перенесших ОКС [44]. В исследование COLCOT было включено 4745 боль-

ных с недавно перенесенным ОКС. Больные были рандомизированы в группы получавших колхицин в дозе 0,5 мг/сут. или плацебо на фоне базовой терапии (двойная антитромботическая терапия, статины, β -блокаторы и др.) Главная комбинированная конечная точка исследования включала случаи остановки сердца, смерть от сердечных причин, инфаркт, инсульт, госпитализацию и реваскуляризацию в связи с ОКС. Было отмечено достоверное снижение на 23% сосудистых событий, составивших конечную точку исследования. Наибольшее снижение отмечено в отношении инсульта (отношение рисков, HR=0,26) и в частоте госпитализации по поводу ОКС (HR=0,50). В настоящее время продолжается несколько клинических исследований с колхицином у больных ОКС, которые должны подтвердить полученные в исследовании COLCOT результаты и уточнить роль этого препарата в терапии ИБС.

Резюмируя изложенное выше, можно сделать вывод о том, что достигнуты первые реальные успехи, подтверждающие воспалительную концепцию атеротромбоза и возможность снижения воспалительного риска у больных, перенесших ОКС. Результаты исследований CANTOS и COLCOT знаменуют новый этап в лечении ИБС, который может кардинально изменить течение и исходы заболевания. Однако столь же очевидно, что мы сегодня находимся в самом начале пути от первых положительных результатов до широкого применения селективных иммуномодулирующих и противовоспалительных средств в лечении ИБС.

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

Литература/References

1. Cardiovascular Prevention. Russian National Guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(8):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23:7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update-2016. Eur. Heart J. 2016;37:3232-45. doi:10.1093/eurheart/ehj334.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2016;37:267-315. doi:10.1093/eurheart/ehj320.
4. Ibanez B, Agawall S, Antunes M, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheart/ehj393.
5. Gale CP, Allan V, Cattle BA, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). Heart. 2014;100(7):582-9. doi:10.1136/heartjnl-2013-304517.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the Management of Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39:213-60. doi:10.1093/eurheart/ehj419.
7. Caggegi A, Capodanno D, Capranzano P, et al. Comparison of one-year outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease and acute coronary syndromes (from the CUSTOMIZE Registry). Am. J. Cardiol. 2011;108(3):355-9. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.050.
8. Tang EW, Wong CK, Herbison P, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. Am. Heart J. 2007;153:29-35.
9. Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. Eur. Heart J. 2016;37:1720-2. doi:10.1093/eurheart/ehj024.
10. Raggi P, Genest J, Giles J, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis. 2018;276:198-208. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014.
11. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54:2129-38.
12. Kuhtina NB, Arefieva TI, Arefieva AM, et al. The expression of cytokines and hemokines in atherosclerotic plaques and internal artery surface in CHD patients. Therapeutic Arhive. 2008;4:63-9. (In Russ.) Кухтина Н.Б, Арефьева Т.И., Арефьева А.М. и др. Экспрессия цитокинов и хемокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС. Терапевтический архив. 2008;4:63-9.
13. Ragino YI, Chernyavskiy AM, Polonskaya YV, et al. The content of pro-inflammatory cytokines, hemoattractants and destructive metalloproteinases in different types of

- atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2011;1:23-7. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1:23-7.
14. Ragino YI, Volkov AM, Chernyavskiy AM, et al. The stages of development of atherosclerotic lesions and types of unstable plaques: pathophysiological and histological characteristics. *Russ J Cardiol*. 2013;8:88-95. (In Russ.) Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. и др. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек — патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Российский кардиологический журнал*. 2013;8:88-95.
 15. Frangogiannis NG. Regulation of inflammatory response in cardiac repair. *Circulation Res*. 2012;110:159-73. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243162.
 16. Vogel RA, Forrester JS. Cooling off hot hearts: a specific therapy for vulnerable plaque? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:411-2. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.026.
 17. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1955e1963. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113944.
 18. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1006-15. doi:10.1001/jama.2014.11061.
 19. Kitsis R, Jialal I. Limiting Myocardial Damage during Acute Myocardial Infarction by Inhibiting C-Reactive Protein. *N. Engl. J. Med*. 2006;355:513-6.
 20. Kleveland O, Kunst G, Bratlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur. Heart J*. 2016;30:2406-13. doi:10.1093/eurheart/ehj171.
 21. Rymer JA, Newby LK. Failure to launch: targeting inflammation in acute coronary syndromes. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2:484-97. doi:10.1016/j.jacbs.2017.07.001.
 22. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1591-9. doi:10.1001/jama.2016.3609.
 23. Shalnev VI. The role of inflammatory factors in pathogenesis of atherosclerotic vascular lesions. *Russian family doctor*. 2005;3:4-11. (In Russ.) Шальнев В.И. Роль воспалительных факторов в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов. *Российский семейный врач*. 2005;3:4-11.
 24. Shalnev VI, Mazurov VI, Miroshnichenko AG. The Early Start of Statin Therapy Reduces the Level of CRP and the Rate of post-AMI Angina. *Acute Cardiac Care*. 2006;8(Suppl.2):139-40.
 25. Shalnev VI. The impact of early simvastatine therapy on C-reactive protein level, blood lipids and clinical course in acute coronary syndrome setting. *Clinical Medicine*. 2007;11:46-50. (In Russ.) Шальнев В.И. Влияние раннего применения симвастина на уровень С-реактивного белка, липиды крови и клиническое течение при остром коронарном синдроме. *Клиническая медицина*. 2007;11:46-50.
 26. Shalnev VI, Mazurov VI. C-reactive protein in acute coronary syndrome setting: concentration in blood plasma, role in pathogenesis and impact of early immunomodulating therapy by statins. *The Herald of Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education*. 2011;2:73-9. (In Russ.) Шальнев В.И., Мазуров В.И. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме крови, роль в патогенезе и влияние ранней иммуномодулирующей терапии статинами. *Вестник Санкт-Петербургской Медицинской академии последипломного образования*. 2011;2:73-9.
 27. Shalnev VI, Mazurov VI. Markers of inflammation in acute coronary syndrome: the role in pathogenesis and prognostic value. *Emergency Medical Care*. 2012;2:70-6. (In Russ.) Шальнев В.И., Мазуров В.И. Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме: Роль в патогенезе и прогностическое значение. *Скорая медицинская помощь*. 2012;2:70-6.
 28. Ridker P, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;391:319-28. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
 29. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur. Heart J*. 2018;39:3499-507. doi:10.1093/eurheart/ehj310.
 30. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting interleukin-1 β reduces leukocyte production after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2015;132:1880-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160.
 31. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur. Heart J*. 2015;36:377-84. doi:10.1093/eurheart/ehj272.
 32. Van Tassel B, Toldo S, Mezzaroma E. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128:1910-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199.
 33. The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214-24. doi:10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
 34. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circulation Res*. 2016;118:145-56. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
 35. Shalnev VI. The dynamic changes of blood interleukine 6 level in patiens with acute coronary syndrome. *Emergency Medical Care*. 2011;1:75-80. (In Russ.) Шальнев В.И. Динамика содержания интерлейкина-6 в плазме крови больных острым коронарным синдромом. *Скорая медицинская помощь*. 2011;1:75-80.
 36. Ridker P, Everett B, Pradhan M, et al. for the CIRT investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *New Engl. J. Med*. 2019. 380(8):752-762. doi:10.1056/NEJMoa1809798. (Epub ahead of print Nov.10. 2018).
 37. Weber C, von Hundelshausen P. CANTOS trial validates the inflammatory pathogenesis of atherosclerosis: setting the stage for a new chapter in therapeutic targeting. *Circulation Res*. 2017;121:1119-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311984.
 38. Karasava T, Takahashi M. Role of NLRP3 Inflammasomes in Atherosclerosis. *J. Atherosclerosis Thrombosis*. 2017;24(5):443-51. doi:10.5551/jat.RV17001.
 39. Wang Z, Hu W, Lu C, et al. Targeting NLRP3 inflammasome in cardiovascular disorders. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2018;38:2765-79. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311916.
 40. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357-61. doi:10.1038/nature08938.
 41. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):203-14. doi:10.1038/nrcardio.2017.161.
 42. Buckley L, Libby P. Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activity in Acute Myocardial Infarction. *J. Cardiovascular Pharmacology*. 2019;74:297-305. doi:10.1097/FJC.0000000000000701.
 43. Vaidya K, Martinez G, Patel S. The Role of Colchicine in Acute Coronary Syndromes. *Clinical Therapeutics*. 2019; 41:11-20. doi:10.1016/j.clinthera.2018.07.023.
 44. Tardif JC, Kouz S, Waters D, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New Engl. J. Med*. 2019;381:2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.

2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома

Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов

Авторы/члены Рабочей группы: Juhani Knuuti* (Финляндия) (Председатель), William Wijns* (Ирландия) (Председатель), Antti Saraste (Финляндия), Davide Capodanno (Италия), Emanuele Barbato (Италия), Christian Funck-Brentano (Франция), Eva Prescott (Дания), Robert F. Storey (Великобритания), Christi Deaton (Великобритания), Thomas Cuisset (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Kenneth Dickstein (Норвегия), Thor Edvardsen (Норвегия), Javier Escaned (Испания), Bernard J. Gersh (США), Pavel Svtil (Чешская Республика), Martine Gilard (Франция), David Hasdai (Израиль), Robert Hatala (Словацкая Республика), Felix Mahfoud (Германия), Josep Masip (Испания), Claudio Muneretto (Италия), Marco Valgimigli (Швейцария), Stephan Achenbach (Германия), Jeroen J. Wax (Нидерланды)

Рецензенты: Franz-Josef Neumann (Германия) (координатор КПП), Udo Sechtem (Германия) (координатор КПП), Adrian Paul Banning (Великобритания), Nikolaos Bonaros (Австрия), Héctor Bueno (Испания), Raffaele Bugiardini (Италия), Alaide Chieffo (Италия), Filippo Crea (Италия), Martin Czerny (Германия), Victoria Delgado (Нидерланды), Paul Dendale (Бельгия), Frank Arnold Flachskampf (Швеция), Helmut Gohlke (Германия), Erik Lerkevang Grove (Дания), Stefan James (Швеция), Demosthenes Katritsis (Греция), Ulf Landmesser (Германия), Maddalena Lettino (Италия), Christian M. Matter (Швейцария), Hendrik Nathoe (Нидерланды), Alexander Niessner (Австрия), Carlo Patrono (Италия), Anna Sonia Petronio (Италия), Steffen E. Pettersen (Великобритания), Raffaele Piccolo (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Bogdan A. Popescu (Румыния), Lorenz Räber (Швейцария), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Franz X. Roithinger (Австрия), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Dirk Sibbing (Германия), Sigmund Silber (Германия), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Panos Vardas (Греция), Adam Witkowski (Польша), Jose Luis Zamorano (Испания)

Формы конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих Рекомендаций, доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Для получения Дополнительных данных, включая справочную информацию и подробное обсуждение данных, которые послужили основой для Рекомендаций, см. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>

*Адреса для переписки: Juhani Knuuti, Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET and Turku PET Centre, Turku University Hospital, Kiinamyllynkatu 4-8, FI-20520 Turku, Finland. Tel: +358 500 592 998, Email: juhani.knuuti@tyks.fi. William Wijns, The Lambe Institute for Translational Medicine and Curam, National University of Ireland, Galway, University Road, Galway, H91 TK33, Ireland. Tel: +353 91 524411, Email: william.wyns@nuigalway.ie.

Авторы/члены Рабочей группы: перечислены в Приложении.
Комитет ESC по практическим руководствам и рецензенты из Национальных кардиологических обществ: перечислены в Приложении.

Подразделения ESC, участвовавшие в разработке этого документа:

Ассоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Советы: Council for Cardiology Practice.

Рабочие группы: Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis.

Содержание данных Рекомендаций ESC было опубликовано только для личного и образовательного использования. Коммерческое использование не разрешено. Никакая часть Рекомендаций не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного разрешения ESC. Разрешение можно получить после подачи письменного запроса в издательство Oxford University Press, издатель European Heart Journal как стороне, уполномоченной выдавать такие разрешения от имени ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают точку зрения ESC и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющих доказательную базу на момент публикации. ESC не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, расхождений и/или двусмысленностей между Рекомендациями ESC и любыми другими официаль-

ными рекомендациями или руководствами, изданными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинские работники в полной мере могут применять Рекомендации ESC в клинической практике при принятии решений, а также при определении и осуществлении профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий; тем не менее, Рекомендации ESC никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников в плане принятия соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и при непосредственном взаимодействии с ним и/или в случае необходимости с попечителем пациента. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от полного и тщательного изучения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами здравоохранения, необходимых чтобы вести каждого пациента с учетом научно обоснованных данных в соответствии со своими этическими и профессиональными обязательствами. В обязанности медицинского работника также входит проверка действующих правил и положений, касающихся лекарств и медицинских изделий, на момент их назначения.

©Европейское общество кардиологов 2019. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>

Ключевые слова: рекомендации, хронический коронарный синдром, стенокардия напряжения, ишемия миокарда, заболевания коронарных артерий, диагностические тесты, визуализация, оценка риска, изменение образа жизни, противоишемические препараты, антитромботическая терапия, гиполлипидемические препараты, реваскуляризация миокарда, микрососудистая стенокардия, вазоспастическая стенокардия, скрининг.

Оригинальная публикация: *European Heart Journal.* 2020;41:407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

Адаптированный перевод на русский язык: Российское кардиологическое общество.

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>

lifestyle modifications, anti-ischaemic drugs, antithrombotic therapy, lipid-lowering drugs, myocardial revascularization, microvascular angina, vasospastic angina, screening.

Key words: guidelines, chronic coronary syndromes, angina pectoris, myocardial ischaemia, coronary artery disease, diagnostic testing, imaging, risk assessment,

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	122
1. Предисловие.....	123
2. Введение.....	125
2.1. Что нового в Рекомендациях 2019 года?.....	125
3. Пациенты со стенокардией и/или одышкой и подозрением на коронарную болезнь сердца.....	127
3.1. Основные определения, диагностика и оценка риска.....	127
3.1.1. Этап 1: Симптомы и признаки.....	128
3.1.1.1. Стабильная и нестабильная стенокардия.....	129
3.1.1.2. Различия между симптомами, вызванными стенозом эндокардиальных артерий или микроваскулярной/вазоспастической стенокардией.....	130
3.1.2. Этап 2: Сопутствующие заболевания и другие причины симптомов стенокардии.....	130
3.1.3. Этап 3: Базовое обследование.....	130
3.1.3.1. Биохимические анализы крови.....	130
3.1.3.2. ЭКГ в покое и амбулаторное мониторирование ЭКГ.....	131
3.1.3.3. ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография сердца в покое.....	132
3.1.3.4. Рентгенография органов грудной клетки.....	132
3.1.4. Этап 4: Оценка предтестовой и клинической вероятности КБС.....	133
3.1.5. Этап 5: Выбор подходящего метода диагностики.....	134
3.1.5.1. Неинвазивные функциональные методы обследования.....	135
3.1.5.2. Неинвазивные методы оценки анатомии КА.....	135
3.1.5.3. Роль нагрузочной ЭКГ.....	136
3.1.5.4. Выбор диагностических тестов.....	136
3.1.5.5. Влияние клинической вероятности КБС на выбор диагностического теста.....	136
3.1.5.6. Инвазивные методы исследования.....	138
3.1.6. Этап 6: Оценка риска событий.....	140
3.1.6.1. Определение уровней риска.....	141
3.2. Образ жизни.....	141
3.2.1. Общие принципы ведения пациентов с КБС.....	141
3.2.2. Модификация образа жизни и контроль ФР.....	142
3.2.2.1. Курение.....	142
3.2.2.2. Диета и алкоголь.....	143
3.2.2.3. Изменение веса.....	143
3.2.2.4. Физическая активность.....	143
3.2.2.5. Кардиологическая реабилитация.....	144
3.2.2.6. Психосоциальные факторы.....	144
3.2.2.7. Факторы окружающей среды.....	144
3.2.2.8. Сексуальная активность.....	144
3.2.2.9. Приверженность и устойчивость.....	145
3.2.2.10. Вакцинация против гриппа.....	145
3.3. Лекарственное лечение.....	145
3.3.1. Антиишемические препараты.....	146
3.3.1.1. Общая стратегия.....	146
3.3.1.2. Доступные лекарства.....	146
3.3.1.2.1. Нитраты.....	146
3.3.1.2.2. Бета-блокаторы.....	147
3.3.1.2.3. Блокаторы кальциевых каналов.....	147
3.3.1.2.4. Ивабрадин.....	148
3.3.1.2.5. Никорандил.....	148
3.3.1.2.6. Ранолазин.....	148

3.3.1.2.7. Триметазидин	149
3.3.1.2.8. Аллопуринол	150
3.3.1.3. Пациенты с низким АД	150
3.3.1.4. Пациенты с низкой ЧСС	150
3.3.2. Профилактика событий	151
3.3.2.1. Антиагрегантные препараты	151
3.3.2.1.1. Низкие дозы аспирина	151
3.3.2.1.2. Пероральные ингибиторы P2Y ₁₂	151
3.3.2.1.3. Продолжительность ДАТТ	152
3.3.2.2. Антикоагулянтные препараты при синусовом ритме	152
3.3.2.2.1. Низкие дозы ривароксабана	152
3.3.2.3. Антикоагулянтные препараты при ФП	152
3.3.2.3.1. Комбинированная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия после ЧКВ у пациентов с ФП или другим показанием для ПОАК	153
3.3.2.3.2. Долгосрочная комбинированная терапия у пациентов с ФП или другим показанием к назначению антикоагулянтов	153
3.3.2.4. Ингибиторы протонной помпы	153
3.3.2.5. Кардиохирургия и антитромботическая терапия	153
3.3.2.6. Хирургические операции не на сердце и антитромботическая терапия	154
3.3.3. Статины и другие гиполипидемические препараты	155
3.3.4. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	156
3.3.5. Заместительная гормональная терапия	157
3.4. Реваскуляризация	157
4. Пациенты с недавно возникшей сердечной недостаточностью или снижением функции левого желудочка	159
5. Пациенты, имеющие длительный диагноз “хронический коронарный синдром”	160
5.1. Пациенты со стабильными симптомами <1 года после острого коронарного синдрома или пациенты с недавней реваскуляризацией	162
5.2. Пациенты >1 года после первоначального диагноза или реваскуляризации	162
6. Стенокардия без обструкции коронарных артерий	163
6.1. Микрососудистая стенокардия	164
6.1.1. Стратификация риска	164
6.1.2. Диагностика	164
6.1.3. Лечение	165
6.2. Вазоспастическая стенокардия	165
6.2.1. Диагностика	165
6.2.2. Лечение	166
7. Скрининг коронарной болезни сердца у бессимптомных пациентов	166
8. Хронические коронарные синдромы в различных состояниях	167
8.1. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	167
8.1.1. Артериальная гипертония	167
8.1.2. КБС (включая запланированную транскатетерную имплантацию аортального клапана)	168
8.1.3. После пересадки сердца	168
8.2. Некардиальные сопутствующие заболевания	168
8.2.1. Злокачественные новообразования	168
8.2.2. Сахарный диабет	169
8.2.3. Хроническая болезнь почек	169
8.2.4. Пациенты пожилого возраста	170
8.3. Пол	170
8.4. Пациенты с рефрактерной к лечению стенокардией	171
9. Ключевые положения	172
10. Пробелы в доказательной базе	173
10.1. Диагностика	173
10.2. Оценка риска	173
10.3. Модификация образ жизни	173
10.4. Медикаментозная терапия	173
10.5. Реваскуляризация	174
10.6. Сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка	174
10.7. Пациенты с давно установленным диагнозом хронического коронарного синдрома	174
10.8. Стенокардия без обструктивного поражения коронарных сосудов	174
10.9. Скрининг у бессимптомных пациентов	174
10.10. Сопутствующая патология	174
10.11. Пациенты с рефрактерной стенокардией	174
11. Основные положения Рекомендаций “что делать” и “что не делать”	175
12. Дополнительные данные	179
13. Приложение	179

Список сокращений и условных обозначений

АВК — антагонист витамина К	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
АГ — артериальная гипертензия	ЧСС — частота сердечных сокращений
АД — артериальное давление	ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма)
АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов	ЭхоКГ — эхокардиография (эхокардиограмма)
АПА — атеросклероз периферических артерий	CHA ₂ DS ₂ -VASC — ХСН, ГБ, возраст >75 [2 балла], СД, Инсульт [2 балла] — Сосудистые заболевания, возраст 65-74 и пол [жен]
ББ — бета-блокаторы	DES — стенты с лекарственным покрытием
БКК — блокатор кальциевых каналов	ESC — Европейское кардиологическое общество
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса	HbA _{1c} — гликированный гемоглобин
БРА2 — блокатор рецепторов ангиотензина 2 типа	PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин-кексин типа 9
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия	SCORE — систематическая оценка коронарного риска (шкала) — риск 10-летней сердечно-сосудистой смертности
ДИ — доверительный интервал	
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	
ИМ — инфаркт миокарда	
ИМТ — индекс массы тела	
КА — коронарная артерия	
КАГ — коронароангиография	
КБС — коронарная болезнь сердца	
КЖ — качество жизни	
КПР — комитет по практическим рекомендациям	
КРК — коронарный резерв кровотока	
КШ — коронарное шунтирование	
ЛЖ — левый желудочек	
ЛНП — липопротеиды низкой плотности	
МНО — международное нормализованное отношение	
МРК — моментальный резерв кровотока	
МРТ — магнитно-резонансная томография	
МСКТ-коронарография — мультиспиральная компьютерная томография - коронарография	
НПД — нитраты пролонгированного действия	
НОАК — не витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты	
ОКС — острый коронарный синдром	
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография	
ПОАК — пероральные антикоагулянты	
ПТВ — предтестовая вероятность	
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография	
РАС — ренин-ангиотензиновая система	
РКИ — рандомизированное клиническое исследование	
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации	
СД — сахарный диабет	
СКФ — скорость клубочковой фильтрации	
СН — сердечная недостаточность	
ССР — сердечно-сосудистый риск	
ССС — сердечно-сосудистое событие	
СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия	
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания	
УЗИ — ультразвуковое исследование	
ФВ — фракция выброса	
ФП — фибрилляция предсердий	
ФР — фактор(ы) риска	
ФРК — фракционный резерв кровотока	
ХБП — хроническая болезнь почек	
ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности	
ХКС — хронический коронарный синдром	
ХСН — хроническая сердечная недостаточность	
	ACTION — A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system — Исследование гастроинтестинальной терапевтической системы нифедипина при коронарной болезни)
	AUGUSTUS — An Open-label, 2*2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention
	BEAUTIFUL — I ₁ Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction
	CAPRIE — Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
	COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
	COURAGE — Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
	FAME 2 — Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2
	GEMINI-ACS — A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome
	GOSPEL — Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction — Глобальные стратегии вторичной профилактики для ограничения повторных событий после ИМ
	IONA — Impact Of Nicorandil in Angina
	ORBITA — Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina
	PEGASUS — TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin — Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
	PROMISE — Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain
	REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health — Уменьшение атеротромбоза для сохранения здоровья
	RIVER-PCI — Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention
	SCOT-HEART — Scottish Computed Tomography of the HEART
	SIGNIFY — Study Assessing the Morbidity Mortality Benefits of the I ₁ Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease

1. Предисловие

В Рекомендациях обобщаются и оцениваются все полученные к моменту их написания данные по определенному вопросу для того, чтобы помочь врачам в выборе наилучших стратегий ведения конкретного пациента с определенным состоянием. Руководства и рекомендации призваны помочь врачам в принятии решений в своей повседневной практике, однако окончательные решения, касающиеся отдельного пациента, должны приниматься ответственными врачами при взаимодействии с пациентом и его опекуном при необходимости.

За последние годы Европейским кардиологическим обществом (ESC), а также другими обществами и организациями было издано большое количество руководств. В связи с их влиянием на клиническую практику были установлены критерии качества, применяемые при разработке клинических рекомендаций для того, чтобы сделать все решения прозрачными для пользователя. С рекомендациями по формулированию и выпуску руководств ESC можно ознакомиться на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ESC представляют собой официальную позицию ESC по данной проблеме и регулярно обновляются.

ESC проводит ряд регистров, которые необходимы для оценки доступности диагностических/терапевтических процедур, использования ресурсов и соблюдения Рекомендаций. Целью этих регистров является лучшее понимание медицинской практики в Европе и во всем мире, основанное на данных реальной клинической практики.

Рекомендации разработаны совместно с образовательными материалами, культурными и профессиональными потребностями кардиологов и смежных специалистов. Сбор качественных данных наблюдений в соответствующий промежуток времени после выпуска Рекомендаций ESC поможет оценить уровень выполнения данных Рекомендаций, проверяя при этом в приоритетном порядке ключевые конечные точки, выделенные в Рекомендациях ESC и Комитетом по образованию и членами Рабочей группы.

Члены этой Рабочей группы были отобраны ESC таким образом, чтобы они представляли специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с данной патологией. Отдельные эксперты в этой области провели всесторонний обзор опубликованных доказательств по диагностике, лечению и/или профилактике данного состояния в соответствии с требованиями Комитета по разработке практических рекомендаций (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, в т.ч. оценка отношения риска и пользы. Уровень доказанности и силе рекомендации конкретных вариантов лечения были взвешены и дифференцируются в зависимости от predetermined масштабов, как указано в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты предоставили формы декларации интересов, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл и доступны на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях интересов, возникающих в период написания рекомендаций, сообщается в ESC, и они

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

обновляются. Рабочая группа получила всю финансовую поддержку от ESC без какого-либо участия со стороны системы здравоохранения.

Комитет по практическим рекомендациям ESC контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций. Комитет также несет ответственность за процесс одобрения рекомендаций. Рекомендации ESC проходят тщательный анализ со стороны комитета и внешних экспертов. После соответствующего пересмотра Рекомендации утверждаются всеми экспертами Рабочей группы. Доработанный документ одобряется комитетом для публикации в Европейском кардиологическом журнале. Рекомендации были разработаны после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющих доказательную базу на момент публикации.

Задача разработки Рекомендаций ESC также включает в себя создание образовательных инструментов и программ внедрения рекомендаций, в т.ч. версий руководств в карманном варианте, резюмирующих слайдов, буклетов с основными идеями, обобщающих карточек для неспециалистов и электронной версии для цифрового использования (на смартфонах и т.д.). Эти версии являются сокращенными, и, таким образом, для получения более под-

робной информации пользователь должен всегда иметь доступ к полнотекстовой версии Рекомендаций, которая находится в свободном доступе на веб-сайте ESC и размещена на веб-сайте European Heart Journal. ESC рекомендует национальным обществам одобрить, перевести и внедрить все Рекомендации ESC. Программы внедрения необходимы, т.к. было показано, что применение клинических рекомендаций способно благоприятно повлиять на исход заболевания.

Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ESC в своей клинической практике, а также при выборе и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ESC никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого конкретного пациента и во взаимодействии с этим пациентом и/или его опекуном при необходимости в этом. Ответственностью медицинских работников также является проверка правил и норм, применяемых в каждой стране в отношении лекарств и медицинских устройств при их назначении.

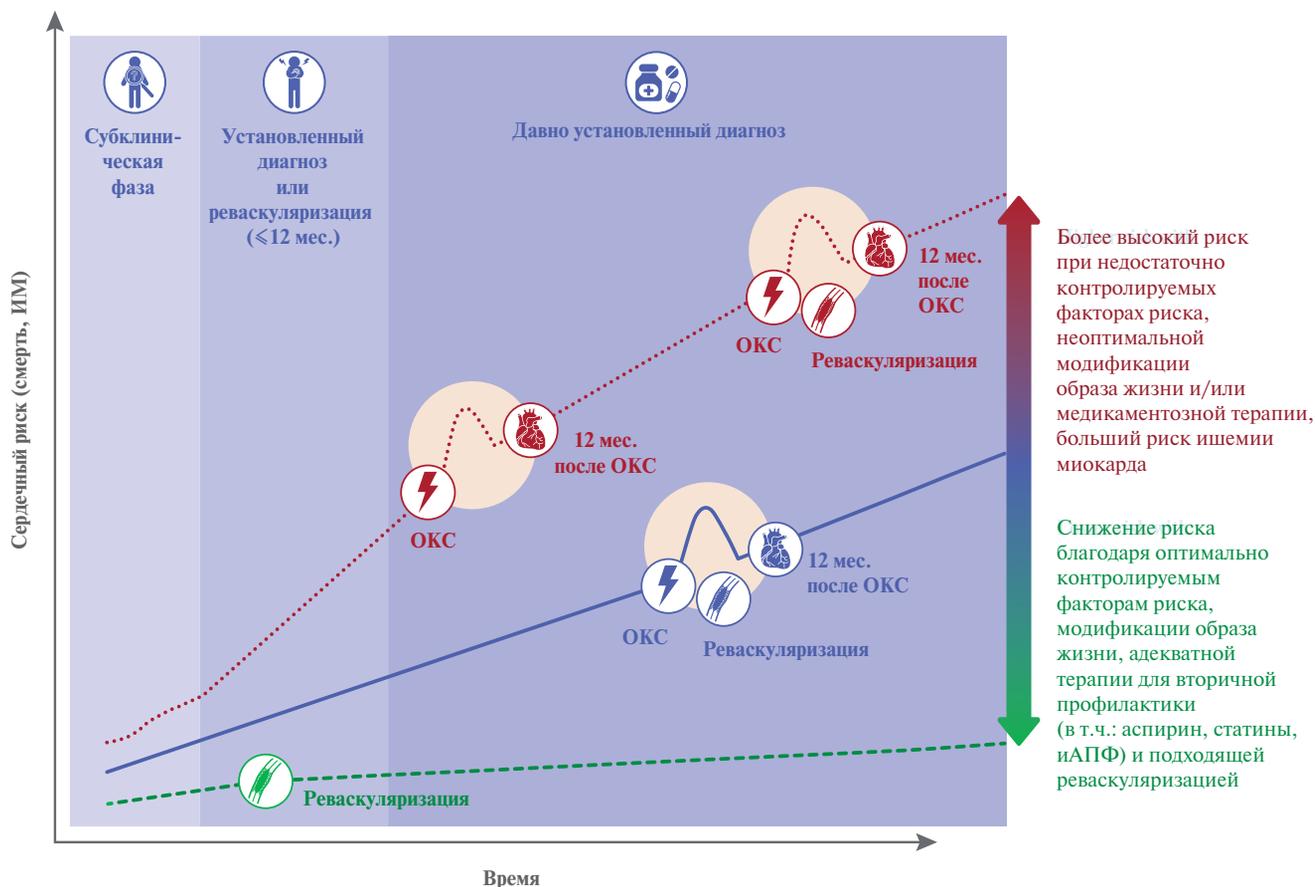


Рис. 1. Схематическое изображение развития ХС.

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

2. Введение

Коронарная болезнь сердца (КБС) представляет собой патологический процесс, характеризующийся наличием атеросклеротических бляшек в эпикардиальных артериях, при этом процесс может быть как обструктивный, так необструктивный. Этот процесс может быть изменен путем модификации образа жизни, фармакологической терапии и инвазивным вмешательством и направлен на достижение стабилизации или регресса заболевания. Заболевание может иметь длительное стабильное течение, но в любой момент может стать нестабильным, как правило, из-за острого атеротромботического события, вызванного разрывом бляшки или ее эрозией. Тем не менее, заболевание является хроническим, чаще всего прогрессирующим и, следовательно, серьезным, даже в периоды отсутствия клинических проявлений. Учитывая динамический характер развития, КБС имеет различные клинические проявления, которые удобно классифицировать как острый коронарный синдром (ОКС) или хронические коронарные синдромы (ХКС). Данные Рекомендации относятся к ведению пациентов с ХКС. Развитие ХКС представлено на рисунке 1.

Наиболее часто встречающимися клиническими вариантами у пациентов с подозрением или установленным ХКС являются: (i) пациенты со стенокардией и/или одышкой и подозрением на КБС (см. раздел 3); (ii) пациенты с недавно возникшей сердечной недостаточностью (СН) или снижением функции левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на КБС (см. раздел 4); (iii) бессимптомные пациенты или со стабильными симптомами <1 года после ОКС или пациенты

с недавней реваскуляризацией (см. раздел 5.1), (iv) бессимптомные пациенты и пациенты с симптомами >1 года после установки диагноза или реваскуляризации (см. раздел 5.2); (v) пациенты с подозрением на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию (см. раздел 6); и (vi) бессимптомные пациенты, у которых КБС выявлена во время скрининга (см. раздел 7).

Все эти варианты классифицируются как ХКС, но все они имеют различные риски сердечно-сосудистых событий (ССС) (таких как смерть или инфаркт миокарда (ИМ)), и этот риск может со временем изменяться. Развитие ОКС может резко дестабилизировать каждый из перечисленных клинических вариантов. Риск может также увеличиться вследствие недостаточного контроля факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), неадекватной модификации образа жизни и/или медикаментозной терапии или неудачной реваскуляризации. И наоборот, риск может снизиться при соответствующей вторичной профилактике и успешной реваскуляризации. Следовательно, ХКС может быть представлен различными вариантами развития, исключая ситуации, при которых острый тромбоз коронарной артерии (КА) выходит на первый план в клинической картине (т.е. ОКС).

В данных Рекомендациях каждый раздел посвящен основным клиническим вариантам ХКС. Такая структура направлена на упрощение использования Рекомендаций в клинической практике. Дополнительная информация, таблицы, рисунки и ссылки доступны в Дополнительных данных на веб-сайте ESC (www.escardio.org), а также в Учебном пособии по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) ESC.

2.1. Что нового в Рекомендациях 2019 года?

Новые/пересмотренные концепции в 2019г
Рекомендации были пересмотрены, чтобы сосредоточиться на ХКС вместо стабильной КБС. Это изменение подчеркивает тот факт, что клинические проявления КБС могут быть классифицированы как ОКС или ХКС. КБС — это динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек и функциональных изменений коронарного кровообращения, которые могут быть изменены с помощью образа жизни, лекарственной терапии и реваскуляризации, которые в свою очередь приводят к стабилизации или регрессу заболевания.
В текущих Рекомендациях по ХКС определены шесть клинических вариантов, наиболее часто встречающихся у пациентов: (i) пациенты со стенокардией и/или одышкой и подозрением на КБС; (ii) пациенты с недавно возникшей СН или снижением функции ЛЖ и подозрением на КБС; (iii) бессимптомные пациенты или со стабильными симптомами <1 года после ОКС или пациенты с недавней реваскуляризацией; (iv) бессимптомные пациенты и пациенты с симптомами >1 года после установки диагноза или реваскуляризации; (v) пациенты с подозрением на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию; и (vi) бессимптомные пациенты, у которых КБС выявлена во время скрининга.
Расчет ПТВ КБС на основании возраста, пола и симптомов претерпел серьезные изменения. Кроме того, мы ввели новый термин “Клиническая вероятность КБС”, который объединяет также другие ФР КБС в качестве модификаторов ПТВ. Обновлено возможности применения различных диагностических тестов у разных групп пациентов для диагностики или исключения КБС.
В Рекомендациях подчеркивается решающая роль здорового образа жизни и других профилактических мер в снижении риска СССР и смертности.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ПТВ — предстесовая вероятность, СН — сердечная недостаточность, СССР — сердечно-сосудистые события, ФР — факторы риска, ХКС — хронический коронарный синдром.

Новые основные рекомендации в 2019г	Класс ^a
Базовое обследование, диагностика и оценка риска	
Неинвазивный метод визуализации для подтверждения ишемии или МСКТ-коронарография рекомендуются в качестве начального обследования для диагностики КБС у пациентов с симптомами стенокардии, когда нельзя исключить КБС, основываясь только на клинической оценке.	I
Выбор исходного неинвазивного диагностического теста должен основываться на клинической вероятности КБС и характеристиках пациента, которые влияют на проведение теста, локальный опыт применения и доступность методов.	I

Для подтверждения ишемии миокарда рекомендуется применять неинвазивные методы визуализации, если по данным МСКТ-коронарографии имеются неопределенные данные или результаты исследования не подтверждает КБС.	I
КАГ рекомендуется в качестве альтернативного метода диагностики КБС у пациентов с высокой клинической вероятностью и тяжелыми симптомами, рефрактерными к медикаментозной терапии, или при наличии симптомов стенокардии напряжения высокого функционального класса, что указывает на высокий риск ССС. Инвазивная функциональная оценка кровотока должна быть доступна и должна служить для оценки стенозов до реваскуляризации (если стеноз более 90%).	I
КАГ с доступностью инвазивной функциональной оценки должна быть рассмотрена для подтверждения диагноза КБС у пациентов с неясными данными по результатам неинвазивного обследования.	Ila
МСКТ-коронарография должна быть рассмотрена как альтернатива КАГ, если другой неинвазивный тест не дал однозначных результатов.	Ila
МСКТ-коронарография не рекомендуется при распространенной кальцификации коронарных сосудов, аритмиях, значительном ожирении, невозможности задержки дыхания пациентом или любых других условиях, ухудшающих качество изображения.	III
Антитромботическая терапия у пациентов с ХКС и синусовым ритмом	
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину на долгосрочный прием для вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения (см. возможные варианты в разделе 3.3.2)	Ila
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину на долгосрочный прием для вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренно повышенным риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений (см. возможные варианты в разделе 3.3.2).	Ilb
Антитромботическая терапия у пациентов с ХКС и ФП	
Пациентам с ФП, которым показана антикоагуляция, в качестве ПОАК предпочтительнее назначение НОАК, нежели АВК.	I
Длительная пероральная антикоагулянтная терапия (НОАК или АВК со временем нахождения в терапевтическом диапазоне >70%) рекомендована пациентам с ФП и баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 у мужчин и ≥3 у женщин.	I
Длительная пероральная антикоагулянтная терапия (НОАК или АВК со временем нахождения в терапевтическом диапазоне >70%) должна быть рассмотрена у пациентов с ФП и баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 у мужчин и 2 у женщин.	Ila
Антитромботическая терапия у пациентов после ЧКВ с ФП или другими показаниями к ПОАК	
Пациентам, которым возможно назначение НОАК, предпочтительно назначать именно НОАК (апиксабан 5 мг 2 раза/сут., дабигатран 150 мг 2 раза/сут., эдоксабан 60 мг 1 раз/сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз/сут.) по сравнению с АВК в сочетании с антиагрегантной терапией.	I
При использовании ривароксабана, когда риск кровотечений преобладает над риском тромбоза стента или ишемического инсульта, должно быть рассмотрено назначение ривароксабана в дозировке 15 мг 1 раз/сут. вместо 20 мг 1 раз/сут. на время проведения одиночной или ДАТТ.	Ila
При использовании дабигатрана, когда риск кровотечений преобладает над риском тромбоза стента или ишемического инсульта, должно быть рассмотрено назначение дабигатрана в дозировке 110 мг 2 раза/сут. вместо 150 мг 2 раза/сут. на время проведения одиночной или ДАТТ.	Ila
После неосложненного ЧКВ следует рассмотреть возможность раннего прекращения приема (≤1 нед.) аспирина и продолжения двойной терапии с помощью ПОАК и клопидогрела, если риск тромбоза стента низкий или если риск кровотечения преобладает над риском тромбоза стента, независимо от типа используемого стента.	Ila
Тройная терапия аспирином, клопидогрелом и ПОАК в течение ≥1 мес. должна быть рассмотрена, когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, с общей продолжительностью (≤6 мес.), определенной в соответствии с оценкой этих рисков и четким решением ко времени выписки из клиники.	Ila
У пациентов, которым показано назначение АВК в сочетании с аспирином и/или клопидогрелом, дозировка АВК должна быть тщательно отрегулирована в соответствии с целевым МНО, которое должно находиться в диапазоне 2,0-2,5 со временем нахождения в терапевтическом диапазоне >70%.	Ila
Двойная терапия с применением ПОАК и тикагрелора или прасугрела может рассматриваться как альтернатива тройной терапии с ПОАК, аспирином и клопидогрелом у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента независимо от типа используемого стента.	Ilb
Другая лекарственная терапия	
Одновременный прием ингибитора протонного насоса рекомендуется пациентам, получающим монотерапию аспирином, ДАТТ или монотерапию ОАК, которые имеют высокий риск желудочно-кишечных кровотечений.	I
Липидснижающие препараты: если целевые уровни не достигаются на максимально переносимой дозе статинов, рекомендуется их комбинация с эзетимибом.	I
Липидснижающие препараты: для пациентов с очень высоким риском, которые не достигают целевых значений при максимально переносимой дозе статинов и эзетимиба, рекомендуется их комбинация с ингибитором PCSK9.	I
Назначение иАПФ следует рассмотреть у пациентов с ХКС с очень высоким риском ССС.	Ila
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (эмплаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД и ССЗ.	I
Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид или семаглутид) рекомендуется пациентам с СД и ССЗ.	I
Скрининг на КБС бессимптомных пациентов	
Не рекомендуется определение ТКИМ по данным УЗИ сонных артерий для оценки сердечно-сосудистого риска.	III
Рекомендации по вариантам лечения рефрактерной стенокардии	
Можно рассмотреть использование устройства для сужения коронарного синуса для улучшения симптомов стенокардии и уменьшения рефрактерности к оптимальной медикаментозной терапии и реваскуляризации.	Ilb

Примечание:^a — класс рекомендаций.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, МСКТ-коронарография — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, НОАК — не витамин К-зависимый пероральный антикоагулянт, ОАК — оральные антикоагулянты, ПОАК — пероральный антикоагулянт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CHA₂DS₂-VASc — хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥75 [2 балла], СД, инсульт [2 балла], сосудистые заболевания, возраст 65-74 и пол [жен], PCSK9 — пропротеин-конвертаза, субтилизин-кексин типа 9.

Изменения в основных рекомендациях			
2013	Класс ^a	2019	Класс ^a
Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой рекомендуется в качестве начального метода для установления диагноза стабильной КБС у пациентов с симптомами стенокардии и промежуточной ПТВ выявления КБС (15-65%), не принимающих антиишемические препараты, кроме случаев, когда пациент не может выполнить физическую нагрузку, либо, если изменения на ЭКГ делают ее оценку невозможной.	I	Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой рекомендуется для оценки толерантности к физической нагрузке, симптомов, аритмий, изменению АД и оценки риска ССС у отдельных групп пациентов.	I
Проведение стресс-ЭКГ с физической нагрузкой должно быть рассмотрено к проведению у пациентов, получающих лечение, для оценки контроля симптомов и ишемии.	Ila	Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой может быть рассмотрена у пациентов, получающих лечение, для оценки контроля симптомов и ишемии.	Ilb
Для терапии 2-й линии рекомендуется добавить НПД или ивабрадин или никорандил или ранолазин, в зависимости от частоты сердечных сокращений, АД и переносимости.	Ila	НПД должны быть рассмотрены как препараты 2-й линии терапии, когда терапия ББ и/или недигидропиридиновыми БКК противопоказана, плохо переносится или недостаточна для контроля симптомов стенокардии.	Ila
Для терапии 2-й линии можно рассмотреть назначение триметазидина.	Ilb	Никорандил, ранолазин, ивабрадин или триметазидин должны быть рассмотрены в качестве препаратов 2-й линии для уменьшения приступов стенокардии и повышения переносимости физической нагрузки у пациентов, которые не переносят, имеют противопоказания или симптомы недостаточно контролируются на фоне приема ББ, БКК и НПД.	Ila
		У некоторых пациентов комбинация бета-блокатора или БКК с препаратами второй линии (ранолазин, никорандил, ивабрадин и триметазидин) может быть рассмотрена как терапия первой линии, в соответствии с числом сердечных сокращений, АД и толерантности к физическим нагрузкам.	Ilb
Для оценки эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого резерва коронарного кровотока и обнаружения спазма эпикардиальных артерий во время КАГ может быть проведено внутрикоронарное введение ацетилхолина и аденозина в сочетании с доплеровскими измерениями, если визуально на ней отсутствуют изменения.	Ilb	Измерение КРК и/или микроциркуляторного сопротивления с помощью проводниковых катетеров должно быть рассмотрено у пациентов с наличием симптомов, но при отсутствии изменений или наличии умеренных стенозов КА по данным КАГ с сохраненным ФРК/МРК.	Ila
		Для выявления микрососудистого спазма внутрикоронарное введение ацетилхолина с мониторингом ЭКГ может быть рассмотрено во время КАГ, если на ангиограммах отсутствуют или имеются умеренные стенозы с сохраненным ФРК/МРК кровотока.	Ilb
У пациентов с подозрением на микроваскулярную стенокардию: трансторакальная доплер-ЭхоКГ ПНА с измерением диастолического коронарного кровотока после внутривенного введения аденозина и в покое может быть рассмотрена в качестве неинвазивного измерения КРК.	Ilb	Трансторакальный доплер ПНА, МРТ и ПЭТ могут быть рассмотрены для неинвазивной оценки КРК.	Ilb

Примечание: ^a — класс рекомендаций.

Сокращения: АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, КА — коронарные артерии, КБС — коронарная болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КРК — коронарный резерв кровотока, МРК — моментальный резерв кровотока, МРТ — магнитно-резонансная томография, НПД — нитраты пролонгированного действия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПТВ — предстесовая вероятность, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ССС — сердечно-сосудистые события, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

3. Пациенты со стенокардией и/или одышкой и подозрением на коронарную болезнь сердца

3.1. Основные определения, диагностика и оценка риска

Общий подход для начального диагностического обследования пациентов со стенокардией и подозрением на КБС представлен на рисунке 2. Диагностика включает шесть этапов. Первым этапом является оценка симптомов и признаков, выявление пациентов с возможной нестабильной стенокардией или другими формами ОКС (этап 1). Если нет нестабильной стенокардии или других форм ОКС следующим этапом является оценка общего состояния и качества жизни

(КЖ) пациента (этап 2). Оцениваются сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на выбор лечебных (терапевтических) назначений, и рассматриваются все возможные причины возникновения симптомов заболевания. Этап 3 включает в себя проведение основных исследований и оценку функции ЛЖ. После этого оценивается клиническая вероятность наличия КБС (этап 4) и отобраным на этой основе пациентам проводятся диагностические тесты для установления диагноза КБС (этап 5). После подтверждения диагноза КБС определяется ССС у пациента (этап 6), поскольку в дальнейшем это оказывает существенное влияние на принятие терапевтических решений.

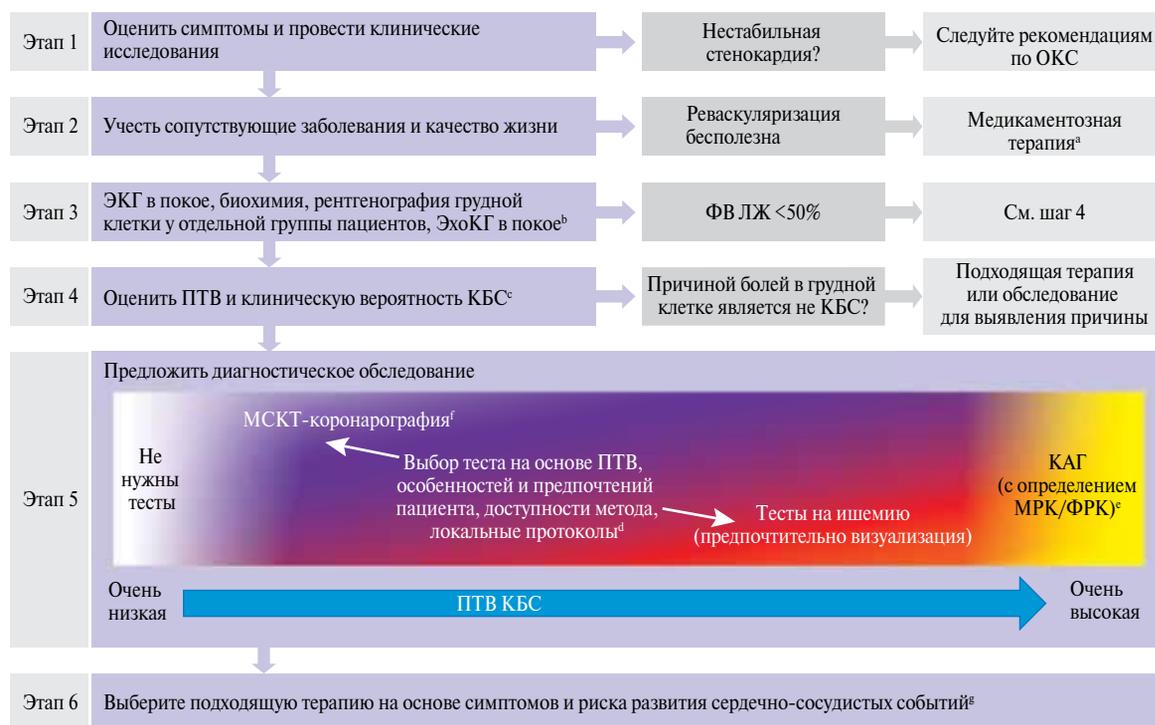


Рис. 2. Общий подход для первоначальной диагностики пациентов со стенокардией и подозрением на КБС.

Примечание: ^a — если диагноз КБС не подтвержден, до начала лечения может быть разумно использование неинвазивной визуализации ишемии миокарда для постановки диагноза; ^b — можно не проводить у очень молодых и здоровых пациентов с высокой вероятностью экстракардиальной причины болей в грудной клетке, а также у коморбидных пациентов, у которых результат ЭхоКГ не повлияет на дальнейшее ведение пациента; ^c — стресс-ЭКГ используется для оценки симптомов, аритмий, толерантности к физической нагрузке, реакции АД и риска событий у отдельной группы пациентов; ^d — переносимость пациентом физических нагрузок, риски, связанные с индивидуальной непереносимостью различных тестов, и вероятность получения значимого результата диагностического теста; ^e — высокая ПТВ и симптомы, сохраняющиеся на медикаментозном лечении, высокий риск развития событий, основанный на клинической оценке (например, депрессия сегмента ST в сочетании с симптомами при низкой нагрузке или систолической дисфункцией, указывающей на КБС), или неопределенный диагноз при неинвазивном обследовании; ^f — функциональная визуализация ишемии миокарда, если МСКТ-коронарография не доказала однозначно наличие КБС; ^g — включая также стенокардию при отсутствии обструкции коронарных артериях (см. раздел 6).

Сокращения: АД — артериальное давление, КАГ — коронарная ангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, МРК — моментальный резерв кровотока, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ОКС — острый коронарный синдром, ПТВ — предтестовая вероятность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

После выполнения этих этапов необходимо начать терапию, которая включает в себя модификацию образа жизни (см. раздел 3.2), лекарственную терапию (см. раздел 3.3) и проведение реваскуляризации (см. раздел 3.4) миокарда при наличии показаний.

3.1.1. Этап 1: Симптомы и признаки

Тщательный сбор анамнеза — это краеугольный камень диагностики стенокардии. В большинстве случаев диагноз можно с уверенностью поставить на основании только анамнестических данных, хотя физикальное обследование и объективные методы часто требуются для подтверждения диагноза, а также исключения альтернативных диагнозов и оценки тяжести основного заболевания. При сборе анамнеза необходимо выявлять признаки ССЗ, оценку наличия факторов риска (ФР) (семейный анамнез ССЗ, дислипидемия, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), курение и другие ФР).

Характеристики дискомфорта в связи с ишемией миокарда (стенокардией) можно разделить на 4 категории: локализация, характер, длительность и связь с нагрузкой и другими усугубляющими или облегчающими факторами. Дискомфорт, связанный с ишемией миокарда, обычно локализуется в грудной клетке, за грудиной, но может ощущаться в любой области от эпигастрия до нижней челюсти или зубов, между лопатками или в любой из рук до запястья и пальцев. Такой дискомфорт обычно описывают как давление, сжатие или тяжесть; иногда как давление, стягивание или жжение. Может оказаться полезным прямо спросить пациента о наличии “дискомфорта”, поскольку многие не ощущают “боли” или “давления” в грудной клетке. Стенокардия может сопровождаться одышкой. Дискомфорт в грудной клетке также может сопровождаться менее специфичными симптомами такими, как утомляемость, предобморочное состояние, тошнота, изжога, двигательное беспокойство или чувство

надвигающейся смерти. Одышка может являться единственным симптомом КБС и может оказаться трудно дифференцировать ее от одышки, связанным с бронхолегочным заболеванием.

Длительность дискомфорта небольшая, ≤10 мин в большинстве случаев, обычно несколько минут или меньше, однако боль в грудной клетке длительностью несколько секунд вряд ли связана со стенокардией. Одной из важных характеристик является связь с нагрузкой, конкретным видом деятельности или эмоциональным стрессом. Классические симптомы возникают или становятся более тяжелыми при увеличении уровня нагрузки — например, при ходьбе в гору или против ветра, или в холодную погоду — и быстро прекращаются в течение нескольких минут после устранения этих провоцирующих факторов. Также классическими чертами стенокардии являются ухудшение симптомов после обильной еды или утром после пробуждения. Стенокардия может уменьшиться при продолжении нагрузки (феномен “преодоления” или при втором подходе (феномен “разминки”). Прием нитратов сублингвально быстро устраняет стенокардию. Симптомы стенокардии не связаны с дыханием или положением тела. Порог развития стенокардии и, следовательно, появление симптомов может значительно варьировать день ото дня, а также в течение одного и того же дня.

Традиционная клиническая классификация боли в грудной клетке представлена в таблице 3. Класси-

фикация, хоть и является субъективной, доказала свою эффективность в качестве оценки вероятности наличия КБС [2, 3]. Исследования, проведенные в период с 2015г показывают, что большинство пациентов с КБС предъявляют жалобы на атипичный болевой синдром [4-6], тогда как типичную стенокардию описывают всего 10-15% пациентов с КБС [3, 7, 8]. Классификация Канадского сердечно-сосудистого общества до сих пор используется в качестве системы градации стабильной стенокардии [9] для количественного определения порога, при котором возникают симптомы в связи с физической активностью (табл. 4).

Физикальное обследование пациента с предполагаемой КБС играет большую роль в выявлении таких нарушений, как анемия, АГ, порок клапанов сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и аритмия. Врачам также рекомендуется определять индекс массы тела (ИМТ) и выявлять признаки возможного некоронарного поражения сосудов, которое может протекать бессимптомно (обследование включает пальпацию пульса на периферических артериях, аускультацию сонных и бедренных артерий, а также измерение лодыжечно-плечевого индекса) и другие признаки сопутствующей патологии, в т.ч. СД, заболевания щитовидной железы и почек. Данная информация должна использоваться вместе признаками, позволяющими исключить КБС. Например, при наличии кашля или жгучей боли вероятность КБС минимальная. Следует попытаться воспроизвести симптомы путем пальпации [10] (положительный результат делает диагноз менее вероятным) или использовать сублингвальный приём нитроглицерина для уточнения характера симптомов (табл. 3).

Таблица 3

Традиционная клиническая классификация боли в грудной клетке

Типичная стенокардия	Соответствует всем трем следующим характеристикам: (i) дискомфорт за грудиной или в шее, челюсти, плече или руке; (ii) провоцируется физической нагрузкой; (iii) проходит в покое или после приема нитратов в течение 5 мин.
Атипичная стенокардия	Соответствует двум из этих характеристик.
Неангинальная боль	Соответствует только одной из этих характеристик или не соответствует им вообще.

3.1.1.1. Стабильная и нестабильная стенокардия

Нестабильная стенокардия может проявляться одним из трех вариантов: 1. Стенокардия покоя, т.е. боль характерного качества и локализации, возникающая в покое, длительная (>20 мин); 2. впервые возникшая стенокардия — недавнее (в течение 2 мес.) начало стенокардии напряжения II или III функционального класса (согласно классификации Канад-

Таблица 4

Классификация степени тяжести стенокардии, предложенная Канадским сердечно-сосудистым обществом

ФК	Описание степени тяжести стенокардии	
I	Стенокардия при выраженной нагрузке	Приступ стенокардии развивается в результате интенсивной, или быстрой, или длительной нагрузки (ходьба или подъем по лестнице).
II	Стенокардия при умеренной нагрузке	Небольшое ограничение повседневной активности, приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, либо в холодную или ветреную погоду, или при эмоциональном стрессе, либо только в течение нескольких часов после пробуждения, а также и при подъеме в гору, подъеме более чем на один лестничный пролет в среднем темпе и в нормальных условиях.
III	Стенокардия при минимальной нагрузке	Приступы стенокардии возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстоянии одного-двух кварталов или подъеме на один лестничный пролет.
IV	Стенокардия покоя	Приступ стенокардии может возникнуть в покое.

ского сердечно-сосудистого общества); или 3. прогрессирующая стенокардия, т.е. в течение короткого периода времени прогрессирование ранее стабильной стенокардии с увеличением тяжести и интенсивности приступов стенокардии, возникновение их при меньшем пороге физической нагрузки. Ведение пациентов с нестабильной стенокардией представлено в клинических Рекомендациях по ведению пациентов с ОКС [11, 12]. Впервые возникшая стенокардия обычно рассматривается как нестабильная стенокардия, однако если стенокардия возникает первый раз при интенсивных физических нагрузках и быстро купируется в покое, её можно отнести к ХКС. Диагностика и лечение пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском осложнений возможно согласно данным клинических Рекомендаций по ХКС, при стабилизации состояния пациента [11]. Пациенты с нестабильной стенокардией и низким риском осложнений характеризуются отсутствием рецидива стенокардии, отсутствием признаков СН, отсутствием изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) в динамике, а также отсутствием повышения уровня тропонинов [11]. У данной группы пациентов предпочтительна неинвазивная диагностика до решения вопроса об инвазивной стратегии. Стабильная стенокардия может прогрессировать до нестабильной стенокардии. Учитывая представленное выше, стабильная и нестабильная стенокардия могут переходить друг в друга, и многие пациенты с ХКС проходят фазу нестабильной стенокардии.

3.1.1.2. Различия между симптомами, вызванными стенозом эндокардиальных артерий или микроваскулярной/вазоспастической стенокардией

Невозможно четко дифференцировать симптомы, вызванные стенозом эпикардиальных артерий, микрососудистой или вазоспастической стенокардией. В некоторых клинических случаях необходимо использование методов, позволяющих выявить ишемию или описать анатомию коронарных сосудов для исключения диагноза обструктивной КБС [13, 14], особенно у пациентов с симптомами стенокардии. Диагностика микроваскулярной и вазоспастической стенокардии подробно обсуждается в разделе 6 данных Рекомендаций.

3.1.2. Этап 2: Сопутствующие заболевания и другие причины симптомов стенокардии

Прежде чем использовать какие-либо диагностические методы обследования, следует оценить общее состояние пациента, наличие коморбидов, оценить КЖ. Если реваскуляризация миокарда не предполагается, то дальнейшая диагностика может быть сведена к клинически необходимому минимуму и возможно пробное назначение антиангинальной терапии, даже если диагноз КБС ещё не подтвержден

окончательно. При необходимости подтверждения диагноза КБС могут быть использованы неинвазивные функциональные методы визуализации миокарда (рис. 2).

Если боль явно не ангинальная, могут быть проведены другие диагностические исследования, позволяющие выявить заболевания желудочно-кишечного тракта, легких или опорно-двигательного аппарата (как причину боли в грудной клетке). Тем не менее, эти пациенты должны получить указания по модификации ФР согласно обычно применяемым картам риска, такой как шкала SCORE (www.heartscore.org) [15].

3.1.3. Этап 3: Базовое обследование

Базовая (первой линии) диагностика пациентов с подозрением на КБС включает стандартные лабораторные биохимические исследования, регистрацию ЭКГ в состоянии покоя, по возможности проведение амбулаторного мониторинга ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) в покое и у некоторых пациентов проведение рентгенографии органов грудной клетки. Данный этап диагностики может проводиться амбулаторно.

3.1.3.1. Биохимические анализы крови

Лабораторные исследования используются для выявления возможных причин ишемии, факторов ССР и оценки прогноза пациента. Необходимо определение уровня гемоглобина как часть общего анализа крови, а при подозрении на заболевание щитовидной железы рекомендовано определение уровня гормонов, т.к. вышеуказанные состояния могут быть причинами ишемии. Уровень глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) следует определять у каждого пациента с подозрением на КБС. При неинформативных результатах анализа обоих показателей рекомендуется проведение перорального теста толерантности к глюкозе [16]. Метаболизм глюкозы — важный параметр, т.к. общепринятым фактом является связь между повышенным уровнем глюкозы плазмы и сердечно-сосудистой заболеваемостью. Лечение пациентов с СД должно осуществляться согласно соответствующим Рекомендациям [15, 16]. Определение липидного профиля, в т.ч. общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и триглицеридов должно быть выполнено у каждого пациента с подозрением на КБС для стратификации риска пациента и принятии решения о необходимости назначения медикаментозного лечения [15, 17]. Для выявления выраженной дислипидемии или для динамического наблюдения при высоком уровне триглицеридов крови необходимо определение показателей липидного обмена натощак [17].

Атеросклероз периферических артерий и почечная дисфункция увеличивают вероятность возник-

новения КБС и оказывают негативное влияние на прогноз [18-20]. Следовательно, всегда должна оцениваться функция почек с подсчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также может быть определен уровень мочевины, т.к. гиперуремия является частым сопутствующим состоянием, которое может влиять на функцию почек.

При клиническом подозрении на нестабильную КБС следует определить уровень биохимических маркеров повреждения миокарда, таких как тропонин Т или тропонин I, при этом предпочтение следует отдавать высокочувствительным методам. Ведение пациентов данной группы должно основываться на Рекомендациях ESC по ОКС без подъёма сегмента ST [11]. При использовании высокочувствительных методов определения тропонинов, у многих пациентов со стабильным течением КБС, может быть обнаружено их небольшое повышение уровня. Повышенный уровень тропонина связан с неблагоприятным исходом [21-25] и небольшие исследования показали возможную ценность определения тропонинов в диагностике КБС [26, 27], но для проверки данной гипотезы необходимо проведение крупных исследований. Определение уровня многих биомаркеров в крови может иметь прогностическую ценность (см. раздел 5), но в диагностике обструктивной КБС решающей роли они не играют.

Базовые биохимические исследования начального диагностического этапа у пациентов с подозрением на КБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При клиническом подозрении на нестабильность или предположении ОКС рекомендованы повторные измерения уровня тропонина (предпочтение отдается высоко- и сверхчувствительным методам измерения) для исключения повреждения миокарда, связанного с ОКС [28, 29].	I	A
Всем пациентам рекомендовано проведение следующих анализов крови:		
• ОАК (включая гемоглобин) [30];	I	B
• Креатинин и оценку функции почек [31, 32];	I	A
• Липидограмма (включая ХС-ЛНП) [33, 34].	I	A
Рекомендован скрининг для выявления СД 2 типа у пациентов с подозрением и установленным ХКС с помощью определения HbA _{1c} и глюкозы в плазме крови натощак, а также с помощью перорального теста толерантности к глюкозе, если уровни HbA _{1c} и глюкозы в плазме натощак оказались не достаточными [16, 35].	I	B
Оценка функции щитовидной железы рекомендуется при клиническом подозрении на нарушение функции щитовидной железы.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОАК — общий анализ крови, ОКС — острые коронарные синдромы, СД — сахарный диабет, ХКС — хронический коронарный синдром, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

3.1.3.2. ЭКГ в покое и амбулаторное мониторирование ЭКГ

Парадигма диагностики ишемии миокарда имеет почти вековую историю. В основном она основывалась на выявлении нарушений реполяризации, чаще всего выражающейся в виде депрессии сегмента ST. Таким образом, ЭКГ покоя в 12 отведениях остается обязательным компонентом первоначальной оценки пациента с болью в грудной клетке без явной кардиальной причины. Существуют два клинических сценария: (i) пациент без болей в грудной клетке или дискомфорта, и (ii) пациент с симптомами стенокардии.

Первая ситуация встречается чаще и нередко в состоянии покоя регистрируется нормальная ЭКГ. Однако даже при отсутствии признаков нарушения реполяризации на ЭКГ могут обнаруживаться косвенные проявления КБС, такие как признаки перенесённого в прошлом ИМ (в виде патологических зубцов Q) или нарушения проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) или замедление атриовентрикулярной проводимости). Фибрилляция предсердий (ФП) является частой находкой у пациентов с болью в грудной клетке (обычно с нетипичной клинической симптоматикой). Депрессия сегмента ST при суправентрикулярной тахикардии не является предиктором обструктивной КБС [36-39].

Регистрация ЭКГ может иметь решающее значение для диагностики ишемии миокарда, если динамические изменения сегмента ST регистрируются во время приступа стенокардии. Диагноз стенокардии Принцметалла или вазоспастической стенокардии основан на обнаружении типичного преходящего подъёма или депрессии сегмента ST при приступе стенокардии (обычно в покое).

Длительное амбулаторное мониторирование ЭКГ не заменяет нагрузочные пробы. Тем не менее мониторирование ЭКГ в 12 отведениях может быть рекомендовано для выявления эпизодов ишемии, не связанных с физическими нагрузками. Амбулаторное мониторирование ЭКГ может выявить признаки безболевого ишемии миокарда у пациентов с ХКС, но редко имеет большую прогностическую и диагностическую ценность, чем нагрузочные пробы [40]. Эпизоды ишемии, выявленные при помощи амбулаторного мониторирования ЭКГ, очень часто встречаются у женщин, но корреляции с результатами нагрузочных тестов выявлено не было [41]. Терапевтические стратегии, направленные на лечение безболевого ишемии миокарда, выявленной с помощью амбулаторного мониторирования ЭКГ, не продемонстрировали четкой связи с лучшей выживаемостью пациентов [42, 43].

ЭКГ покоя в первичной диагностике пациентов с подозрением на КБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
ЭКГ покоя в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам с болью в грудной клетке без явной не сердечной причиной.	I	C

ЭКГ покоя в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам во время или сразу после эпизода стенокардии, предположительно указывающего на клинически нестабильную КБС.	I	C
Изменения сегмента ST, зарегистрированные во время наджелудочковой тахикардии, не могут использоваться в качестве доказательства наличия КБС.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

Амбулаторный мониторинг ЭКГ на начальном диагностическом этапе ведения пациентов с подозрением на КБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Амбулаторное мониторирование ЭКГ рекомендуется пациентам с болью в грудной клетке и предполагаемой аритмией.	I	C
Амбулаторное мониторирование ЭКГ, предпочтительно в 12 отведениях, должно быть рассмотрено у пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию.	IIa	C
Амбулаторное мониторирование ЭКГ не должно использоваться в качестве рутинного обследования у пациентов с подозрением на ХКС.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ХКС — хронический коронарный синдром, ЭКГ — электрокардиограмма.

3.1.3.3. ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография сердца в покое

ЭхоКГ-исследование предоставляет важную информацию о функции и анатомии сердца. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ХКС чаще всего не снижена [44]. Выявленное снижение ФВ ЛЖ и/или локальные нарушения сократимости миокарда ЛЖ могут усилить подозрения на наличие ишемического повреждения миокарда [45]. Наличие зон нарушенной сократительной способности в соответствующих бассейну кровоснабжения КА, характерно для пациентов с перенесённым ИМ [46, 47]. Нарушение региональной сократимости ЛЖ может быть определено визуально и характеризоваться как раннее систолическое удлинение, уменьшение систолического укорочения, или постсистолическое укорочение можно выявить при ЭхоКГ и они могут быть полезны в диагностике у пациентов с нормальной функцией ЛЖ, но с клиническим подозрением на наличие ХКС [48-50]. Снижение диастолической функции ЛЖ может свидетельствовать о ранних признаках ишемической дисфункции миокарда, а также о возможном наличии микроваскулярной дисфункции [51, 52].

ЭхоКГ является важным клиническим инструментом для исключения альтернативных причин боли в грудной клетке, а также помогает в диагно-

стике сопутствующей сердечной патологии, такой как пороки сердца, СН и большинство кардиомиопатий [53], однако следует помнить, что данные заболевания часто сосуществуют с обструктивной КБС. ЭхоКГ-исследование с введением контрастного вещества может быть полезным у пациентов с плохим акустическим окном [54].

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца может быть применено при получении неинформативных результатов при ЭхоКГ-исследовании (в т.ч. с введением контраста) [55]. С помощью МРТ можно получить полезную информацию об анатомии и систолической функции сердца аналогично ЭхоКГ-исследованию у пациентов без противопоказаний для МРТ. МРТ может оценить глобальную и региональную функции ЛЖ [56]. Позднее контрастное усиление с гадолинием может выявить рубцовые изменения в миокарде ЛЖ у пациента с перенесённым ИМ [57].

Оценка функции ЛЖ необходима у всех пациентов для стратификации риска (см. Дополнительные данные, раздел 3.2) и, следовательно, должна быть оценена у всех пациентов с симптомами, подозрительными на КБС.

Подробное руководство по ведению пациентов со стенокардией или симптомами СН, и сниженной ФВ ЛЖ <40% или с промежуточной ФВ ЛЖ 40-49%, описано в разделе 4 данных Рекомендаций.

ЭхоКГ покоя и МРТ сердца на начальном диагностическом этапе у пациентов с подозрением на КБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Трансторакальная ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендуется всем пациентам для: (1) исключения альтернативных причин стенокардии; (2) выявления региональных нарушений движения стенок, наводящих на мысль о наличии КБС; (3) измерения ФВ ЛЖ для стратификации риска; а также (4) оценки диастолической функции [44, 45, 52, 58].	I	B
УЗИ сонных артерий с целью выявления бляшек должно быть рассмотрено и проведено хорошо подготовленными специалистами у пациентов при подозрении на ХКС, при отсутствии явных атеросклеротических заболеваний.	IIa	C
МРТ сердца может быть рассмотрено к проведению у пациентов с неоднозначными результатами ЭхоКГ.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХКС — хронический коронарный синдром, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

3.1.3.4. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки часто используется в ходе диагностического поиска у пациентов с болью за грудиной. Однако при КБС рентге-

нографическое исследование не имеет диагностической и прогностической ценности. Проведение данного исследования может быть полезно у пациентов с подозрением на хроническую СН (ХСН). Рентгенография органов грудной клетки может быть полезна у пациентов с заболеваниями легких, которые часто сопровождают КБС, или для того, чтобы исключить другую причину боли в грудной клетке при атипичной клинической симптоматике.

Рентгенография органов грудной клетки на начальном диагностическом этапе у пациентов с подозрением на КБС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рентгенография органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам с атипичными проявлениями, признаками и симптомами ХСН или подозрении на заболевания легких.	I	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

3.1.4. Этап 4: Оценка предтестовой и клинической вероятности КБС

Эффективность доступных методов диагностики обструктивной КБС (т.е. вероятность того, что у пациента есть заболевание, если тест является ненормальным, и вероятность того, что пациент не имеет заболевания, если тест нормальный) зависит от распространенности заболевания в изучаемой популяции. Проведение диагностического обследования пациентов наиболее информативно и оправдано при наличии промежуточной предтестовой вероятности (ПТВ). При наличии высокой ПТВ КБС проведение диагностического тестирования неинформативно, т.к. необходимо обследовать большое число пациентов, чтобы выявить нескольких, у которых диагноз КБС исключается, и даже отрицательный результат не может полностью исключить обструктивную КБС (т.е. имеет низкое отрицательное прогностическое значение). Когда ПТВ низкая, отрицательный результат тестирования может исключить заболевание, но чем ниже ПТВ, тем выше вероятность ложно-положительного результата (т.е. положительный тест при отсутствии КБС). Поэтому у пациентов с крайне низкой ПТВ следует воздержаться от диагностического обследования и исключать диагноз КБС только на основе клинических данных.

На вероятность наличия обструктивной КБС влияет распространенность заболевания в изучаемой популяции, а также клинические признаки у конкретного пациента. Простая прогностическая модель может быть использована для оценки ПТВ обструктивной КБС на основе возраста, пола и характеристики симптомов [59]. В предыдущей версии данных

Рекомендаций [60] оценка ПТВ была основана на собранных данных Genders et al. [61] которые обновили предыдущие данные, собранные группами Diamond и Forrester [59]. Примечательно, что распространенность заболеваний для определенных совокупностей по возрасту, полу и характеру симптомов была ниже, чем по данным, полученным группами Даймонда и Форрестера. После выхода предыдущей версии Рекомендаций были опубликованы результаты нескольких исследований, которые показали, что распространенность обструктивного поражения артерий сердца у пациентов с подозрением на КБС ниже, чем в предыдущем обновлении [7, 8, 62, 63].

Объединенный анализ [64] трех современных когортных исследований, в которые были включены пациенты с подозрением на КБС [7, 8, 62], показал, что модель расчета ПТВ, основанная на связи с возрастом, полом и характером симптомов, выявляет примерно одну треть пациентов, предсказанных моделью расчета, использованной в предыдущей версии Рекомендаций [57, 62]. Переоценка ПТВ является важным фактором, способствующим низкой диагностической ценности неинвазивного или инвазивного исследования. Новый набор характеристик, с помощью которых производится расчёт ПТВ, представленный в таблице 5, может существенно сократить необходимость проведения неинвазивных и инвазивных исследований у пациентов с подозрением на стабильную КБС. В настоящее время в таблицу включены пациенты, имеющие в качестве основного симптома одышку. Однако следует отметить, что оценка ПТВ, представленная в таблице 5 (а также таблица ПТВ из предыдущей версии Рекомендаций) основана главным образом на данных о пациентах из стран с низким риском ССЗ и может варьировать в зависимости от региона и страны.

Применение новых параметров оценки ПТВ (табл. 5) имеет важное значение для направления пациентов на диагностическое обследование. Если согласно новому расчету ПТВ составляет <15%, это приводит к значительному увеличению доли пациентов кому диагностическое обследование не рекомендовано, потому что большая часть пациентов имеет низкую ПТВ <15%. В данных, полученных из проспективного многоцентрового исследования PROMISE, 50% пациентов, ранее классифицированных как имеющие промежуточную ПТВ, были реклассифицированы в группу с низкой ПТВ <15% в соответствии с новыми параметрами оценки ПТВ [62]. Согласно данным, полученным из объединенного анализа [64] (табл. 5), 57% всех пациентов были классифицированы как пациенты с низкой ПТВ <15%.

Исследования показали, что пациенты, классифицированные согласно обновленным критериям расчёта ПТВ <15%, имеют низкий годовой риск сер-

Таблица 5

ПТВ обструктивной КБС у 15815 симптомных пациентов в зависимости от возраста, пола и характера симптомов в объединенном анализе [64] современных данных [7, 8, 62]

Возраст	Типичные		Атипичные		Неангинальные		Одышка ^a	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Примечание: ^a — в дополнение к классическим классам Diamond и Forrester [59] включены пациенты с изолированной одышкой или одышкой в качестве основного симптома. Области, заштрихованные темно-зеленым цветом, обозначают группы, в которых неинвазивное обследование является наиболее полезным (ПТВ >15%). Заштрихованные светло-зеленым цветом области обозначают группы с ПТВ КБС от 5 до 15%, в которых диагностическое обследование может быть рассмотрено после оценки общей клинической вероятности на основе модифицирующих ПТВ факторов, представленных на рисунке 3.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, ПТВ — предтестовая вероятность.

дечно-сосудистой смерти или ИМ <1% [7, 62]. Следовательно, у пациентов с ПТВ <15% можно безопасно отложить рутинное диагностическое обследование, при этом сократится число и стоимость проведения данных процедур.

Недавние исследования показали, что при проведении тестирования количество пациентов с подтвержденной обструктивной КБС <5% в группе с низкой ПТВ <15% (рассчитанной согласно версии Рекомендаций 2013г) [7, 63]. Поэтому в настоящее время Рабочая группа считает, что выполнение диагностического тестирования пациентам, относящимся к группе с ПТВ в диапазоне 5-15% (согласно новым критериям расчёта), более точно отражает текущую клиническую практику и может быть проведено у пациентов с ограниченными проявлениями и симптомами, требующими уточнения [7, 63]. При ПТВ 5-15% и при высокой вероятности ложноположительного результата, решение о проведении неинвазивного диагностического тестирования принимается с учетом предпочтений пациента, местных возможностей и доступности определенных видов исследований, клинического опыта и характеристик конкретного пациента. Также можно предположить, что у пациентов с низкой ПТВ вероятность наличия КБС настолько низкая, что диагностическое обследование должны быть выполнено только при наличии убедительных аргументов. Использование новых критериев оценки ПТВ убедительно показывает, что применение инвазивных методов диагностики рутинно не оправдано и их необходимо применять, если есть высокая вероятность наличия КБС.

Клинические модели, которые учитывают информацию о ФР ССЗ, изменения на ЭКГ покоя или подсчет коронарного кальция, обеспечивают лучшую выявляемость пациентов с КБС по сравнению с моделями, учитывающими только возраст, пол и симптомы [3, 7, 60, 65-68]. Таким образом, наличие ФР

развития ССЗ (таких как семейный анамнез ССЗ, дислипидемия, СД, АГ, курение и другие ФР в образе жизни пациента), которые увеличивают вероятность наличия КБС, можно использовать в качестве модификаторов оценки ПТВ. Изменения на ЭКГ, такие как наличие зубца Q, изменения сегмента ST или зубца T; дисфункция ЛЖ, указывающая на ишемию миокарда; результаты, полученные с помощью стресс-ЭКГ, а также результаты подсчета коронарного кальция, полученные с помощью мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ)-коронарографии, могут быть использованы для уточнения оценки ПТВ обструктивной КБС [3, 69]. В частности, отсутствие коронарного кальция (по шкале Агатстона =0) ассоциируется с низкой распространенностью КБС (<5%) и низким риском смерти или возникновения нефатального ИМ (годовой риск <1%) [69, 70]. Однако следует отметить, что метод визуализации коронарного кальция не может исключить коронарный стеноз, вызванный некальцинированным атеросклеротическим поражением [70]. Важно также, что наличие кальциноза КА является слабым предиктором наличия обструктивной КБС [69]. В настоящее время оптимального алгоритма учета данных критериев не существует, они должны быть рассмотрены в качестве дополнения к стандартным критериям расчёта ПТВ (пола, возраста и характера симптомов) для того, чтобы определить общую клиническую вероятность наличия КБС, как показано на рисунке 3. Это особенно важно при уточнении диагноза КБС у пациентов с ПТВ 5-15%.

3.1.5. Этап 5: Выбор подходящего метода диагностики

У пациентов, для которых реваскуляризация не является предпочтительной стратегией из-за сопутствующих заболеваний и КЖ, диагноз КБС может быть поставлен клинически и требуется назначение только медикаментозной терапии. Если диа-

гноз КБС ставится под сомнение, необходимо проведение функциональных методов диагностики перед назначением медикаментозной терапии (рис. 2).

Пациентам с высокой клинической вероятностью КБС, резистентными к медикаментозной терапии симптомами, с типичной стенокардией при малых физических нагрузках, а также пациентам, чья первичная клиническая оценка (включая ЭхоКГ и у некоторых пациентов ЭКГ на нагрузке) указывает на высокий риск развития событий, необходимо провести коронароангиографию (КАГ) без дальнейшего проведения диагностических тестов. В таких случаях решение о необходимости реваскуляризации должно основываться на данных коронарной ангиографии, подтверждающей наличие гемодинамически значимого стеноза [71, 72].

У других пациентов, у которых невозможно исключить КБС с помощью клинической оценки симптомов, проведение неинвазивных диагностических методов рекомендовано для постановки диагноза и оценки риска фатальных событий в будущем. Согласно настоящим Рекомендациям, следует использовать неинвазивные функциональные методы визуализации ишемии миокарда или визуализацию коронарного русла с использованием коронарной МСКТ-коронарографии в качестве начального метода диагностики КБС.

3.1.5.1. Неинвазивные функциональные методы обследования

Функциональные неинвазивные пробы для диагностики обструктивной КБС, направлены на выявление ишемии миокарда на основании изменений на ЭКГ, нарушений движения стенок ЛЖ при стресс-ЭхоКГ или МРТ, или наличия перфузионных изменений, обнаруживаемых при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), ЭхоКГ с контрастированием или МРТ с введением контраста. Ишемия может быть спровоцирована физической нагрузкой или фармакологическими пробами, либо повышенной работой миокарда и высокой потребностью миокарда в кислороде, либо неоднородностью перфузии миокарда вследствие вазодилатации. Неинвазивные функциональные пробы по сравнению с инвазивными функциональными тестами (измерение функционального резерва кровотока (ФРК)) в большем проценте случаев выявляют коронарные стенозы, влияющие на кровоток [73]. Однако обнаружение гемодинамически незначимых стенозов КА, не вызывающих ишемию миокарда, является трудной задачей для функциональных проб. При отрицательном результате функциональной пробы пациенты должны получить рекомендации по модификации ФР согласно современным шкалам по оценке риска и современным рекомендациям.



Рис. 3. Детерминанты клинической вероятности обструктивного заболевания коронарных артерий.

Примечание: ^а — если доступно.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ПТВ — предтестовая вероятность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ЭКГ — электрокардиограмма.

3.1.5.2. Неинвазивные методы оценки анатомии КА

Неинвазивная оценка анатомии КА на основании оценки просвета сосуда и состояния сосудистой стенки с использованием внутривенного введения контрастного вещества, может быть выполнена с помощью коронарной МСКТ-коронарографии, которая имеет высокую точность обнаружения стенозов КА, выявленных при проведении КАГ [73]. Тем не менее, стенозы в пределах 50-90% не обязательно являются функционально значимыми, т.е. они не всегда вызывают ишемию миокарда [73, 74]. Неинвазивная или инвазивная функциональная диагностика рекомендуется для дальнейшей оценки стеноза, выявленного при помощи коронарной МСКТ-коронарографии или КАГ; исключая стенозы >90% в диаметре, выявленные при КАГ. Наличие или отсутствие необструктивного коронарного атеросклероза, определенного с помощью компьютерной томографии-ангиографии, предоставляет важную прогностическую информацию, которая может использоваться при назначении профилактической терапии [75]. В исследовании SCOT-HEART была выявлена значительно меньшая частота достижения комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или нефатального ИМ (2,3 vs. 3,9% в течение 5 лет наблюдения) у пациентов с КБС, которым была выполнена МСКТ-коронарография

КА в дополнение к рутинной диагностике, которая состояла в основном из стресс-ЭКГ [6]. Другие проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что диагностическое обследование с использованием МСКТ-коронарографии ассоциировано со сходными клиническими исходами при функциональных методах визуализации у пациентов с подозрением на КБС [4, 6, 76]. У пациентов с распространенной КБС оба метода диагностики: МСКТ-коронарография с определением ФРК и КАГ с определением ФРК равнозначны при принятии терапевтических решений и определения показаний для реваскуляризации [77].

3.1.5.3. Роль нагрузочной ЭКГ

Стресс-ЭКГ (ЭКГ при нагрузке) имеет низкую диагностическую эффективность по сравнению с диагностическими методами визуализации и ограниченную возможность для исключения или подтверждения обструктивной КБС [73]. После выхода предыдущей версии данных Рекомендаций были проведены РКИ, в которых сравнивались эффекты клинических исходов разных диагностических стратегий, основанных на стресс-ЭКГ и на методах визуализации [6, 78, 79]. Эти исследования показали, что добавление в диагностическую стратегию МСКТ-коронарографии [5, 6, 78, 80] или метода функциональной визуализации миокарда [79] позволяет уточнить диагноз, определить профилактическую стратегию и дальнейшие вмешательства, и потенциально снижает риск возникновения ИМ по сравнению с проведением только стресс-ЭКГ. Некоторые, хотя и не все, регистры также показали аналогичные преимущества в отношении использования визуализирующих методик у пациентов в реальной клинической практике [81, 82]. Поэтому в настоящих Рекомендациях в качестве первоначального метода для диагностики обструктивной КБС рекомендовано использование функциональных визуализирующих методик вместо стресс-ЭКГ.

При недоступности методов визуализации для диагностики обструктивной КБС в качестве альтернативы может использоваться только стресс-ЭКГ, с учетом риска ложноотрицательных и ложноположительных результатов теста [73, 83]. Стресс-ЭКГ не имеет диагностической ценности у пациентов с изменениями на ЭКГ, которые препятствуют интерпретации изменений сегмента ST во время нагрузки (т.е. БЛНПГ, ритм экстрасистолии, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЭКГ покоя или у пациентов, которые принимают препараты наперстянки). Стресс-ЭКГ помимо выявляемых изменений на ЭКГ и прогноза, предоставляет дополнительную клинически полезную информацию. Поэтому, проведение стресс-ЭКГ может быть рассмотрено у отдельных пациентов, в качестве

дополнения к клинической оценке симптомов, изменений сегмента ST, толерантности к физической нагрузке, аритмии, реакции артериального давления (АД) и риска события.

3.1.5.4. Выбор диагностических тестов

Для установления диагноза обструктивной КБС можно использовать функциональные или анатомические методы исследования. Краткое изложение основных диагностических стратегий показано на рисунке 4. Для принятия решения о реваскуляризации необходима информация как об анатомии, так и о степени ишемии.

3.1.5.5. Влияние клинической вероятности КБС на выбор диагностического теста

Каждый неинвазивный диагностический тест имеет определенный диапазон клинической вероятности обструктивной КБС, в котором польза от его применения максимальна. Коэффициенты вероятности тестов представляют собой полезные параметры, позволяющие правильно классифицировать пациентов и которые могут использоваться для облегчения выбора наиболее правильного теста у любого конкретного пациента [73, 84]. Учитывая клиническую вероятность обструктивной КБС и коэффициент вероятности конкретного теста, можно оценить посттестовую вероятность обструктивной КБС после проведения данного теста. Используя этот подход, можно оценить оптимальные диапазоны клинической вероятности для каждого теста, при которых они могут реклассифицировать пациентов с промежуточной вероятностью КБС до низкой или высокой посттестовой вероятности КБС (рис. 5) [73].

МСКТ-коронарография является предпочтительным методом диагностики у пациентов с более низким диапазоном клинической вероятности КБС, отсутствием предшествующего анамнеза по КБС и характеристиками, обеспечивающими высокую вероятностью хорошего качества изображения. Она выявляет субклинический коронарный атеросклероз, но также может точно исключить как анатомически, так и функционально значимую КБС (рис. 5). Она имеет более высокую точность, когда обследованию подвергаются пациенты из популяции с низкой клинической вероятностью КБС [85]. До настоящего времени исследования, оценивающие исходы после коронарной МСКТ-коронарографии, в основном включали в себя пациентов с низкой клинической вероятностью КБС [4, 5].

Неинвазивные функциональные тесты для выявления ишемии, как правило, обладают большей подтверждающей силой. В исследованиях тесты функциональной визуализации были связаны с меньшим количеством направлений для последующей КАГ по сравнению с диагностической стратегией, осно-

ванной на анатомической визуализации [55, 76, 86]. У большинства пациентов, прежде чем принимать решение о реваскуляризации, проводится функциональная оценка значимости степени ишемии (неинвазивная или инвазивная). Следовательно, неинвазивные методы функциональной оценки могут быть предпочтительными у пациентов, находящихся в диапазоне высокой клинической вероятности КБС, если реваскуляризация возможна или у пациента уже ранее была диагностирована КБС.

У пациентов, у которых подозревается КБС, но которые имеют очень низкую клиническую вероятность ($\leq 5\%$) КБС, следует исключить другие сердечные причины болей в грудной клетке скорректировать их факторы ССР, основываясь на шкалах по оценке риска. У пациентов с повторяющимися, неспровоцированными физическими нагрузками ангинальными приступами, возникающими в основном в покое, должна подозреваться, диагностироваться и надлежащим образом лечиться вазоспастическая стенокардия (см. раздел 6).

Выбор неинвазивного метода диагностики помимо клинической вероятности и точности метода должен основываться на характеристиках пациента, опыта применения и доступности тестов. Некоторые диагностические тесты могут быть более предпочтительными у определенных групп пациентов. Например, качество изображений при МСКТ-коронарография будет диагностически незначимым на фоне аритмии даже при наличии обширной кальцификации КА; таким образом, это исследование не рекомендуется для данной категории пациентов [85]. Стресс-ЭхоКГ или визуализация перфузии при ОФЭКТ могут проводиться с физической нагрузкой, что может быть предпочтительным, если при этом есть возможность получить важную дополнительную информацию (толерантность к физической нагрузке или реакцию сердечного ритма на физическую нагрузку). ЭКГ с нагрузкой (стресс-ЭКГ) не используется для диагностических целей при наличии изменений на ЭКГ, которые препятствуют выявлению. При выборе диагностического теста для данного

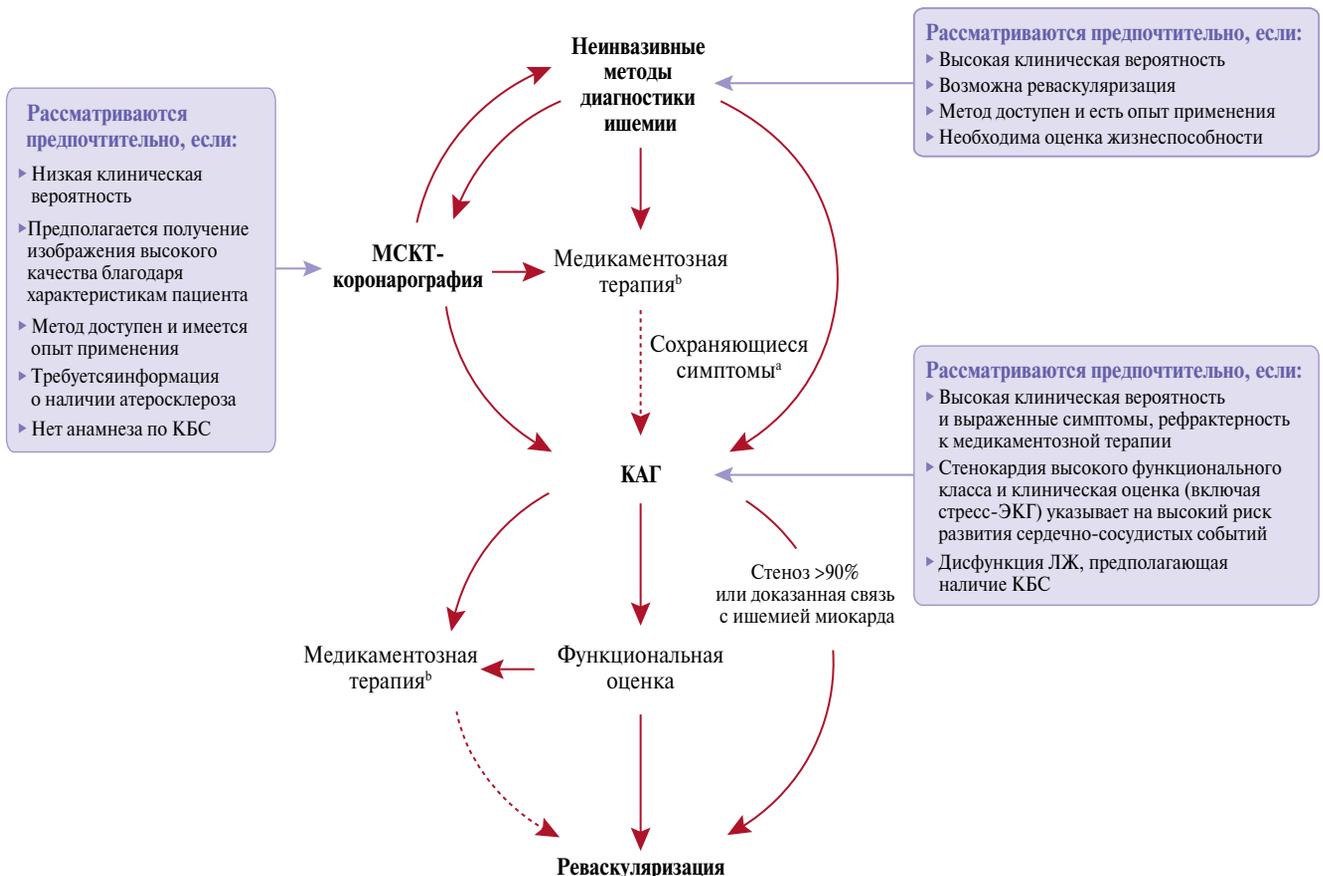


Рис. 4. Основные диагностические стратегии у симптомных пациентов с подозрением на обструктивную КБС.

Примечания: в зависимости от клинической ситуации и состояния системы здравоохранения обследование пациента может начинаться с одного из трех вариантов: неинвазивные методы диагностики, МСКТ-коронарография или КАГ. В результате каждого из вариантов собирается информация, как функционального, так и анатомического характера, необходимая для определения подходящих диагностических и терапевтических стратегий. Модификация факторов риска должна быть предпринята у всех пациентов. ^a — включая микрососудистую стенокардию, ^b — антиангинальные препараты и/или модификация факторов риска. **Сокращения:** КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ЭКГ — электрокардиограмма.

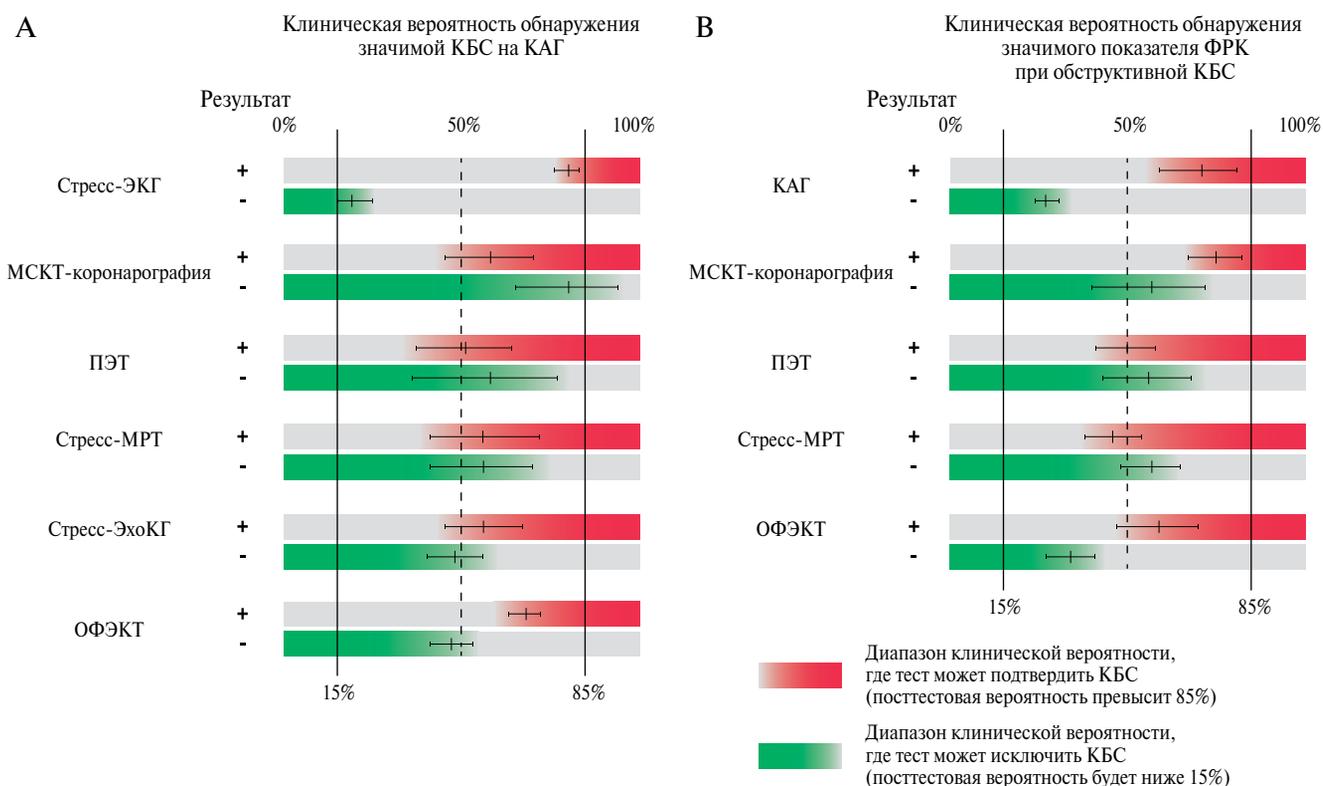


Рис. 5. Диапазоны клинической вероятности, при которых данный тест может подтверждать (красное) или исключать (зеленое) обструктивное заболевание коронарной артерии. (А) Эталонный стандарт — анатомическая оценка с использованием коронарной ангиографии. (Б) Эталонный стандарт — функциональная оценка с использованием определения фракционного резерва кровотока. Обратите внимание на (Б), что данные, полученные с помощью стресс- ЭхоКГ и ОФЭКТ более ограничены, чем при использовании других методов [73]. Вертикальными короткими линиями отмечены средние значения и их 95% доверительные интервалы. Рисунок адаптирован из Knuuti et al. [73].

Сокращения: КАГ — коронарная ангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

конкретного пациента необходимо оценить соотношение преимуществ данной методики с возможными рисками [87]. Например, необходимо принимать во внимание воздействие ионизирующего излучения при проведении коронарной МСКТ-коронарографии и перфузионных методов исследований, особенно у молодых людей [87]. Безусловно, следует помнить о противопоказаниях к фармакологическим препаратам, используемым при проведении стрессовых тестов и контрастными веществами (йод-содержащие контрастные вещества и хелаты на основе гадолиния). При условии надлежащего применения методов исследования, клиническая выгода от полученного в результате его проведения точного диагноза и последующей терапии превысит прогнозируемые риски самого исследования [87].

3.1.5.6. Инвазивные методы исследования

В диагностических целях КАГ применяется только у пациентов с подозрением на КБС и в случаях, когда неинвазивные методы не дали оснований для точного диагноза, а также в исключительных случа-

ях у пациентов определенных профессий [88]. Тем не менее, КАГ может быть показана, если при неинвазивных методах исследования с высокой вероятностью возможно выявление показаний для реваскуляризации [88].

У пациентов с высокой клинической вероятностью КБС и при наличии симптомов, не уменьшающихся на фоне медикаментозной терапии или с типичной стенокардией высокого функционального класса, а также когда первоначальная клиническая оценка указывает на высокий риск возникновения ССС, может быть рассмотрено проведение КАГ без предшествующих неинвазивных исследований для выявления поражений артерий, потенциально подходящих для реваскуляризации (рис. 4). Инвазивная функциональная оценка степени стеноза должна дополнять КАГ, особенно у пациентов со стенозами 50-90% или многососудистым поражением, учитывая частое несоответствие между ангиографической и гемодинамической степенью тяжести коронарных стенозов [89-91]. Показано, что систематическая интеграция КАГ и определения ФРК приводит

к изменению в стратегиях ведения 30-50% пациентов, которым проводится плановая КАГ [92, 93]. Методики проведения КАГ значительно улучшились, что привело к снижению частоты осложнений и быстрой выписке пациентов, особенно при применении лучевого доступа [94]. Общая частота серьезных осложнений, возникающих при рутинной диагностической катетеризации бедренной артерии (главным образом это кровотечения, требующие переливания крови), все еще составляет 0,5-2% [95]. Общая частота смерти, ИМ или инсульта составляет 0,1-0,2% [96]. КАГ

не следует проводить пациентам со стенокардией, которые отказываются от инвазивных процедур, не настроены на реваскуляризацию, которым не предполагается проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ) в будущем, или же у которых предполагается, что реваскуляризация не улучшит функциональное состояние или КЖ. Внутрикоронарные методики диагностической оценки коронарной анатомии кратко рассматриваются в Дополнительных данных.

Использование визуализирующих методов при первоначальной диагностике симптомных пациентов с подозрением на КБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Неинвазивная функциональная визуализация миокардиальной ишемии ^c или МСКТ-коронарография рекомендуется в качестве первоначального метода диагностики КБС у симптомных пациентов, у которых обструктивная КБС не может быть исключена на основании клинической оценки [4, 5, 55, 73, 78-80].	I	B
Рекомендуется, чтобы выбор исходного неинвазивного диагностического теста был сделан на основе клинической вероятности КБС и других характеристик пациента, которые влияют на возможность ^d проведения теста; а также локальный опыт применения и доступность теста.	I	C
Рекомендуются методы функциональной визуализации ишемии миокарда, если МСКТ-коронарография не подтвердила наличие КБС с определенной точностью [4, 55, 73].	I	B
КАГ рекомендуется в качестве альтернативного метода для диагностики КБС у пациентов с высокой клинической вероятностью, тяжелыми симптомами, невосприимчивыми к медикаментозной терапии или типичной стенокардией высокого функционального класса и клинической оценкой, которая указывает на высокий риск развития ССС. Инвазивная функциональная оценка должна быть доступной и использоваться для оценки степени стенозов до реваскуляризации (исключение — высокая степень стеноза >90% в диаметре) [71, 72, 74].	I	B
КАГ с возможностью инвазивной функциональной оценки кровотока должна быть рассмотрена для подтверждения КБС у пациентов с неопределенным диагнозом при неинвазивном исследовании [71, 72].	IIa	B
МСКТ-коронарография должна быть рассмотрена как альтернатива КАГ, если результаты другого неинвазивного теста являются двусмысленными или не представляют диагностической ценности.	IIa	C
МСКТ-коронарография не рекомендуется при значительной коронарной кальцификации, нерегулярном сердечном ритме, выраженном ожирении, невозможности выполнять команды по задержке дыхания или любых других условиях, делающих получение изображения хорошего качества маловероятным.	III	C
Подсчет коронарного кальция с помощью компьютерной томографии не рекомендуется для выявления лиц с обструктивной КБС.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — стресс-ЭхоКГ, стресс-МРТ, ОФЭКТ или ПЭТ, ^d — характеристики, определяющие способность выполнять упражнения, вероятность хорошего качества изображения, ожидаемое облучение и риски или противопоказания.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, МСКТ-коронарография — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ССС — сердечно-сосудистые события.

Использование стресс-ЭКГ на начальном диагностическом этапе ведения пациентов с подозрением на КБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Стресс-ЭКГ рекомендуется для оценки толерантности к физической нагрузке, симптомов, аритмии, реакции АД и рисков ССС у отдельных групп пациентов ^c .	I	C
Стресс-ЭКГ может быть рассмотрена как альтернативный метод для подтверждения или исключения КБС, когда неинвазивные методы визуализации не доступны [73, 83].	IIb	B
Стресс-ЭКГ можно быть рассмотрена для оценки контроля симптомов и ишемии у пациентов, получающих терапию.	IIb	C
Стресс-ЭКГ не рекомендуется для диагностических целей у пациентов с депрессией сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЭКГ покоя или у пациентов, получающих препараты наперстянки.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — когда эта информация окажет влияние на диагностическую стратегию или ведение пациента.

Сокращения: АД — артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистые события, ЭКГ — электрокардиограмма.

3.1.6. Этап 6: Оценка риска событий

Оценка риска событий рекомендована каждому пациенту с подозрением на КБС или с недавно диагностированным КБС, поскольку это оказывает существенное влияние на принятие терапевтических решений. Осуществление стратификации риска помогает выявить пациентов с высоким риском событий, которые могут получить пользу от реваскуляризации миокарда наряду с уменьшением симптомов. Стратификация риска событий обычно основана на показателях, используемых для постановки диагноза КБС. Всем пациентам следует проводить оценку риска ССС, используя при этом клинические показатели, определение функции ЛЖ с помощью ЭхоКГ в покое и, в большинстве случаев, применяя

неинвазивные методы оценки ишемии миокарда или определения анатомии КА. Хотя диагностическая ценность ЭКГ при физической нагрузке ограничена [73], появление на ЭКГ депрессии сегмента ST при небольшой физической нагрузке в сочетании с симптомами стенокардии или одышкой, выявление низкой толерантности к физической нагрузке, желудочковой экстрасистолии или аритмии, а также аномальная реакция АД являются маркерами высокого риска сердечной смертности [97-100]. Пациенты с типичной стенокардией напряжения и систолической дисфункцией ЛЖ, являющейся признаком КБС, также имеют высокий риск сердечной смертности [101]. КАГ для стратификации риска может быть использована только у ограниченной группы пациентов, а при

Таблица 6

Определение высокого уровня событий при различных методах исследования у пациентов с установленным ХКС^a [102-104]

ЭКГ с нагрузкой	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний >3% в год по шкале Duke Treadmill
ОФЭКТ или ПЭТ перфузионная томография	Площадь ишемии ≥10% миокарда левого желудочка
Стресс-ЭхоКГ	Гипокинез или акинез ≥3 из 16 сегментов при стресс-индуцированном тесте
МРТ сердца	Дефект перфузии ≥2 из 16 сегментов при стрессе-тесте или ≥3 дисфункциональных сегментов при пробе с добутамином
МСКТ-коронарография или КАГ	Трехсосудистое поражение с проксимальным стенозом, поражение ствола ЛКА или проксимальное поражение передней нисходящей артерии
Неинвазивное функциональное тестирование	ФРК ≤0,8, МРК ≤0,89

Примечание: ^a — подробные объяснения см. в разделе Дополнительные данные.

Сокращения: КАГ — коронарная ангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, МРК — моментальный резерв кровотока, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

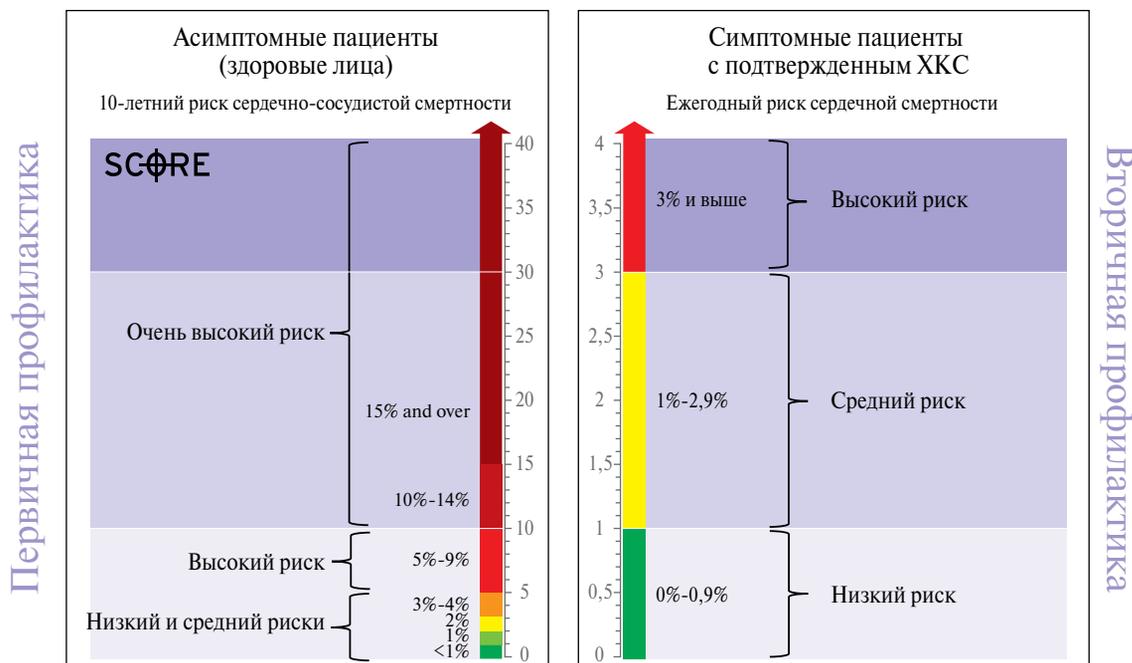


Рис. 6. Сравнение оценок риска у бессимптомных здоровых лиц (первичная профилактика) и пациентов с подтвержденным ХКС (вторичная профилактика).

Примечание: обратите внимание, что у пациентов без симптомов (левая панель) SCORE оценивает 10-летнюю сердечно-сосудистую смертность, а у пациентов с симптомами (правая панель) оценивается сердечная смертность за год.

Сокращения: ХКС — хронические коронарные синдромы, SCORE — систематическая оценка коронарного риска.

необходимости может потребоваться дополнительная оценка ФРК (рис. 4). Оценка риска у пациентов с СН и дисфункцией ЛЖ, а также у бессимптомных пациентов с диагностированной КБС и пациентов с рецидивирующими симптомами после предыдущего коронарного вмешательства обсуждается в разделах 4 и 5.

3.1.6.1. Определение уровней риска

У пациентов с установленным ХКС риск ежегодной сердечной смертности используется для описания риска событий. Как и в предыдущей версии Рекомендаций [60], высоким уровнем риска сердечной смертности считается >3% в год, а низким уровнем — <1% в год. Определение высокого уровня риска событий, основанное на результатах диагно-

стических тестов пациентов с симптомами или пациентов с установленным ХКС, приведено в таблице 6.

Следует отметить, что данная оценка уровня риска отличается от оценки риска по шкале SCORE, применимой для бессимптомных пациентов без СД (см. раздел 7). Шкала SCORE определяет 10-летнюю смертность от ССЗ у бессимптомных пациентов. Различия в этих показателях оценки риска и шкалах представлены на рисунке 6. Данные разных методов оценки, результаты которых соответствуют высокому риску событий, представлены в таблице 6 и более подробно обсуждаются в Дополнительных данных (разделы 1.1 и 1.2) [102-104]. Для всех неинвазивных тестов, представленных в таблице 6, нормальный результат теста соответствует низкому уровню риска событий [105].

Рекомендации по оценке риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется стратификация риска на основании клинических данных и результатов диагностических тестов, первоначально использованных для диагностики КБС [6, 75, 102, 103].	I	B
ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендуется для оценки функции ЛЖ у всех пациентов с подозрением на КБС.	I	C
Стратификация риска, предпочтительно с использованием методов стресс-визуализации или МСКТ-коронарографии (если эти методы разрешены локально и доступны), или в качестве альтернативы — ЭКГ с нагрузкой (если могут быть выполнены и на ЭКГ можно выявить ишемические изменения), рекомендуется пациентам с подозрением или недавно установленным диагнозом КБС [6, 75, 102, 106].	I	B
Пациентам с высоким уровнем риска по клиническим проявлениям рекомендуется применение КАГ в сочетании с инвазивным физиологическим исследованием (ФРК) для стратификации сердечно-сосудистого риска, особенно если нет адекватного ответа на медикаментозное лечение и для улучшения прогноза рассматривается реваскуляризация миокарда [104, 107].	I	A
Пациентам с минимальными симптомами или без симптомов, принимающим медикаментозную терапию, рекомендуется проведение КАГ с инвазивным физиологическим исследованием (ФРК/МРК), когда неинвазивная стратификация риска указывает на высокий уровень риска и для улучшения прогноза рассматривается реваскуляризация миокарда [104, 107].	I	A
КАГ с инвазивным физиологическим исследованием (ФРК) должна быть рассмотрена как метод для стратификации риска у пациентов с неубедительными или противоречивыми результатами неинвазивного тестирования [74].	IIa	B
Если МСКТ-коронарография доступна для стратификации риска, то дополнительная стресс-визуализация должна быть выполнена до направления пациента с небольшими симптомами/без симптомов на КАГ [108, 109].	IIa	B
ЭхоКГ-оценка глобальной продольной деформации дает дополнительную информацию о ФВ ЛЖ и может использоваться для оценки уровня риска при ФВ ЛЖ >35% [110, 114].	IIb	B
Внутрисосудистое ультразвуковое исследование может быть рассмотрено для стратификации риска у пациентов со стенозом средней степени ствола ЛКА [115, 116].	IIb	B
КАГ не рекомендуется как единственный метод оценки стратификации риска.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, МСКТ-коронарография — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, МРК — моментальный резерв кровотока.

3.2. Образ жизни

3.2.1. Общие принципы ведения пациентов с КБС

Ведение пациентов с ХКС направлено на уменьшение симптомов и улучшение прогноза с помощью соответствующих лекарств и вмешательств, а также для контроля ФР, включая образ жизни. Оптимальная медикаментозная терапия в исследовании COURAGE включала пропаганду приверженности лечению, консультирование медсестрами по изменению образа жизни и управлению ФР [117]. Достижение оптимального ведения пациентов может быть

достигнуто с помощью мультидисциплинарного командного подхода, что может обеспечить индивидуальную и гибкую поддержку пациентов.

Данные, представляемые пациентами, могут содержать соответствующую систематизированную информацию о симптомах, функциональном состоянии и проблемах пациентов. Все чаще в здравоохранении учитывается информация, предоставляемая самими пациентами (самоконтроль). Было показано, что ее использование улучшает клиническую помощь, налаживание контакта с пациентом (включая чув-

ствительных людей), экономит время на консультациях и повышает удовлетворенность пациентов [118].

3.2.2. Модификация образа жизни и контроль ФР

Внедрение здорового образа жизни снижает риск повторных ССС и смертности и является дополнением к соответствующей терапии при вторичной профилактике. Рекомендации по ведению здорового образа жизни и воздействиях более подробно описаны в Рекомендациях ESC 2016 по профилактике ССЗ в клинической практике [15]. Образ жизни важен и внедрение здоровых факторов образа жизни (включая отказ от курения, рекомендации по физической активности, здоровой диете и поддержание нормального веса; см. табл. 7) значительно снижает риск последующих ССС и смерти, в т.ч. при проведении вторичной профилактики и после инвазивных вмешательств [119-122]. Преимущества очевидны уже через 6 мес. после индексного события [119].

Первичное медицинское звено играет важную роль в профилактике. В кластерном РКИ EUROACTION было продемонстрировано, что программа первичной медицинской помощи с участием координации со стороны медсестер была более эффективной в достижении целей в отношении здорового образа жизни и снижения ФР, чем обычная медицинская помощь [123]. В другом РКИ в Нидерландах было показано, что работа медсестры в отношении снижения ССР так же эффективна, как работа врача общей практики [123].

3.2.2.1. Курение

Отказ от курения улучшает прогноз у пациентов с ХКС, в т.ч. приводит к снижению смертности на 36% для тех, кто бросил курить [124]. Меры, способствующие прекращению курения, включают краткие советы, консультации и коррекцию поведения, а также фармакологическую терапию, включая заменители никотина. Пациентам также следует избегать пассивного курения.

Краткая консультация при отсутствии активного лечения удваивает вероятность прекращения курения

в краткосрочной перспективе, но более интенсивное консультирование и поддержка (консультация по коррекции поведения, телефонная поддержка или меры самопомощи) более эффективны, чем краткое консультирование, особенно если продолжать их >1 мес. [125, 126]. Все формы никотин-замещающей терапии (бупропион и варениклин) более эффективны для ускорения прекращения курения и сочетание поведенческих и фармакологических подходов является более эффективным и настоятельно рекомендуется [125]. Мета-анализ 63 клинических исследований (включая восемь исследований с пациентами с ССЗ) не выявил увеличения больших неблагоприятных ССС, связанных с никотин-заместительной терапией бупропионом или варениклином [127]. Назначение никотин-заместительной терапии было связано с небольшими ССС, такими как аритмии и стенокардия, и бупропион, по-видимому, оказывал защитное действие в отношении больших неблагоприятных ССС [127]. Использование электронных сигарет считается менее вредной альтернативой обычным сигаретам, но они не безвредны. Более новые устройства могут содержать большее количество никотина, но электронные сигареты выделяют и другие компоненты, такие как карбонилы, мелкие и ультрадисперсные частицы [128]. Предыдущие систематические обзоры обнаружили очень ограниченные и неполные доказательства того, что электронные сигареты (в первую очередь устройства первого поколения) полезны для прекращения курения по сравнению с плацебо или никотин-замещающей терапией. Недавнее крупное клиническое исследование показало, что электронные сигареты более эффективны, чем никотин-заместительная терапия для прекращения курения [129-133]. В этом РКИ участвовало 886 курильщиков, 1 год полного отказа от курения обычных сигарет был достигнут у 18% обследуемых, которые использовали электронные сигареты, по сравнению с 9,9% находившихся на никотин-заместительной терапии (относительный риск 1,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30-2,58; P<0,001) [133].

Таблица 7

Рекомендации по изменению образу жизни для пациентов с ХКС

Фактор образа жизни	
Отказ от курения	Используйте фармакологические и поведенческие стратегии, чтобы помочь пациентам бросить курить. Следует избегать пассивного курения.
Здоровая диета	Диета с высоким содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов. Ограничьте количество насыщенных жиров до <10% от общего потребления. Ограничьте потребление алкоголя до <100 г/нед. или 15 г/день.
Физическая активность	30-60 мин умеренной физической активности большинство дней, но даже нерегулярная активность полезна.
Здоровый вес	Достижение и поддержание здорового веса (<25 кг/м ²) или снижение веса за счет рекомендуемого потребления калорий и увеличения физической активности.
Другое	Прием прописанных лекарств. Сексуальная активность является низким риском для стабильных пациентов, не имеющих симптомов при низких или умеренных уровнях физической активности.

Таблица 8

Характеристики здорового питания
[134, 137, 141, 142]

Характеристики
Увеличение потребления фруктов и овощей (≥ 200 г каждый день).
35-45 г клетчатки в день, желательно из цельного зерна.
Умеренное потребление орехов (30 г в день, без соли).
1-2 порции рыбы в неделю (одна порция из жирной рыбы).
Постное мясо, нежирные молочные продукты и жидкие растительные масла.
Насыщенные жиры должны составлять менее 10% от общего потребления энергии; заменить их на полиненасыщенные жиры.
Как можно меньше употреблять транс-ненасыщенные жиры, предпочтительно не употреблять их из обработанных пищевых продуктов и их потребление должно быть $< 1\%$ от общего потребления энергии.
$\leq 5-6$ г соли в день.
Если употребляете алкоголь, рекомендуется ограничить потребление до ≤ 100 г/нед. или < 15 г/день.
Избегайте энергетически насыщенных продуктов, таких как сладкие безалкогольные напитки.



Рис 7. "5 А" (5 шагов) для прекращения курения.

При клинических беседах с курильщиками врачи должны следовать принципу "Five As" (5 шагов): спрашивать о курении, советовать бросить курить, оценивать готовность бросить курить, помогать с прекращением курения (фармакологическая поддержка и направление на поведенческое консультирование) и организовывать последующее наблюдение (рис. 7).

3.2.2.2. Диета и алкоголь

Нездоровая диета вносит основной вклад в развитие КБС и ее прогрессирование. Было показано, что изменения в структуре питания у пациентов с ХКС приводит к снижению смертности и уменьшению ССС [134] (рекомендуемые характеристики диеты подробно описаны в таблице 8).

Рекомендуется средиземноморская диета с высоким содержанием фруктов, овощей, бобовых, клетчатки, полиненасыщенных жиров, орехов и рыбы, избегая или ограничивая рафинированные углеводы, красное мясо, молочные продукты и насыщенные жиры [135-138]. Хотя небольшое или умеренное употребление алкоголя (1-2 дринка в день) не увеличивает риск возникновения ИМ, потребление > 100 г в неделю ассоциировано с высокой смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью, что продемонстрировано в большом метаанализе [139]. Анализ The Global Burden of Disease 1990-2016 показал, что нулевое потребление алкоголя сводит к минимуму риск смерти и инвалидности [140].

3.2.2.3. Изменение веса

В популяционном исследовании риск возникновения сердечно-сосудистой заболеваемости и смерт-

ности в течение всей жизни были выше у лиц с избыточным весом или ожирением, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ ($20-25$ кг/м²). Ожирение влияет на продолжительность жизни, укорачивая ее, а избыточный вес связан с развитием ССЗ в более раннем возрасте [143]. Окружность талии является маркером центрального ожирения и тесно связана с развитием ССЗ и СД. Рекомендуемая окружность талии: ≤ 94 см для мужчин (< 90 см для мужчин из Южной Азии и Азии) и ≤ 80 см для женщин.

У пациентов с КБС намеренное снижение веса значительно способствует снижению риска неблагоприятных клинических исходов [144]. Хотя было много споров относительно преимуществ диет с низким содержанием жиров или углеводов, Gardner и et al. [145] в своих исследованиях подтвердили одинаковое снижение веса и равные преимущества для пациентов, находящихся как на здоровой диете с низким содержанием жиров, так и на низкоуглеводной диете. Данное исследование проводилось без учета генотипа пациентов и базовой секреции инсулина. Для контроля и поддержания здорового веса (ИМТ < 25 кг/м²) рекомендуются здоровая диета и увеличение физической активности.

3.2.2.4. Физическая активность

Физические упражнения были названы "полипилюлями" из-за их многочисленных полезных эффектов и положительного влияния на факторы ССР и физиологию сердечно-сосудистой системы [146, 147]. Физические упражнения уменьшают симптомы стенокардии за счет улучшения доставки кислорода к миокарду. Увеличение физической активности

является независимым предиктором увеличения выживаемости среди мужчин и женщин с ХКС, даже среди тех, кто строго придерживается научно-обоснованной терапии [122, 147, 148].

Увеличение пикового потребления кислорода на каждый 1 мл/кг/мин ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин у женщин и мужчин на 14-17% [122].

Рекомендации по физической активности для пациентов с ХКС: 30-60 мин аэробных нагрузок средней интенсивности ≥ 5 дней в нед. [147]. Даже нерегулярная физическая активность, которая осуществляется в свободное время, снижает риск смертности у пациентов, которые ранее вели сидячий образ жизни [149] и увеличение физической активности [150] связано со снижением сердечно-сосудистой смертности. Пациенты, которые вели малоподвижный образ жизни нуждаются в поддержке, чтобы выполнять упражнения до 30-60 мин в день. Необходимо заверять их в том, что упражнения полезны, и обучать тому, как поступать, если во время физической активности возникают симптомы стенокардии. Упражнения с отягощениями поддерживают мышечную массу и силу, а аэробные упражнения оказывают благоприятный эффект в отношении чувствительности к инсулину, контролю уровня липидов и уровню АД.

3.2.2.5. Кардиологическая реабилитация

Кардиологическая реабилитация на основе упражнений последовательно демонстрирует свою эффективность в снижении сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по сравнению с отсутствием контроля физической активности у пациентов с ХКС, и это преимущество сохраняется и в современную эпоху [151-153]. В большинстве случаев реабилитационные мероприятия проводятся с пациентами после острого ИМ или после реваскуляризации, при этом от 0 до 24% пациентов в 12 европейских странах направляются на реабилитацию с диагнозом ХКС [154]. Важно, что преимущества кардиологической реабилитации проявляются у всех категорий пациентов [151-153].

3.2.2.6. Психосоциальные факторы

У пациентов с заболеваниями сердца риск ухудшения настроения и появления тревожности в 2 раза чаще в сравнении с людьми без заболеваний сердца [155, 156]. Психосоциальный стресс, депрессия и тревожность ассоциированы с неблагоприятными исходами и затрудняют возможность позитивных изменений в образе жизни пациентов или уменьшают приверженность к терапии. Согласно Рекомендациям ESC по профилактике рекомендуется проводить оценку факторов психосоциального риска [15]. Клинические исследования показали, что психологическая помощь (например, консультирование и/или

когнитивно-поведенческая терапия) и фармакологические вмешательства оказывают благотворное влияние на депрессию, тревогу и стресс, и способствуют снижению сердечной смертности и ССС в сравнении с плацебо [157-159].

3.2.2.7. Факторы окружающей среды

Поллютанты воздуха являются одним из 10 ведущих ФР общей смертности. Воздействие поллютантов воздуха повышает риск возникновения ИМ, а также госпитализаций и смерти от СН, инсульта и аритмий [160]. Пациентам с ХКС следует избегать мест с интенсивным движением транспорта. Воздухоочистители с высокоэффективными фильтрами твердых частиц (HEPA) снижают загрязнение в помещении, а защитные маски для респираторов N95 показали свою эффективность в сильно загрязненных зонах [160]. Внешний шум также увеличивает риск ССЗ [161]. Следует информировать пациентов о рисках, связанных с загрязнением воздуха и шумом, и поддерживать политику по их снижению.

3.2.2.8. Сексуальная активность

Пациенты с ХКС часто беспокоятся о ССР, связанным с сексуальной активностью и/или испытывают сексуальную дисфункцию [162]. Риск внезапной смерти или острого ИМ очень низок, особенно когда сексуальные отношения с постоянным партнером происходят в привычной обстановке без стресса или чрезмерного потребления пищи или алкоголя перед этим [163, 164]. Хотя сексуальная активность временно повышает риск возникновения ИМ, она является причиной $<1\%$ острых ИМ и $<1-1,7\%$ внезапных смертей, происходящих во время сексуальной активности [164]. Расход энергии во время полового акта, как правило, от низкого до умеренного (3-5 метаболитических эквивалентов). В качестве эквивалентной нагрузки с точки зрения затраченной энергии часто можно рассматривать подъем на 2 лестничных пролета [163, 164]. Регулярная физическая активность снижает риск нежелательных явлений во время полового акта [165]. Сексуальная дисфункция у пациентов с ХКС проявляется в виде снижения либидо и сексуальной активности, а также эректильной дисфункции (которая высоко распространена). Сексуальная дисфункция может быть вызвана основным сосудистым заболеванием, психосоциальными факторами, специфическими лекарствами, количеством принимаемых лекарств и изменениями в их взаимодействиях [166]. Тиазидные диуретики и бета-блокаторы (ББ) (кроме небиволола) могут отрицательно влиять на эректильную функцию, но исследования, опубликованные с 2011г, не обнаружили устойчивой связи между большинством современных сердечно-сосудистых препаратов и эректильной дисфункцией [162, 164, 165]. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5,

применяемые для лечения эректильной дисфункции, как правило, безопасны для пациентов с ХКС, но не должны использоваться у тех, кто принимает нитраты [164]. Медицинские работники должны спрашивать пациентов об их сексуальной активности и предлагать советы и консультации.

3.2.2.9. Приверженность и устойчивость

Приверженность к изменению образа жизни и медикаментозной терапии является сложной задачей. Систематический обзор эпидемиологических исследований показал, что значительная часть пациентов не соблюдает прием сердечно-сосудистых препаратов и что 9% ССС в Европе были связаны с плохой приверженностью к терапии [167]. По-видимому, для пожилых мужчин с КБС большая приверженность к рекомендуемой медикаментозной терапии связана с лучшими клиническими исходами, независимо от других состояний [168]. Полипрагмазия играет негативную роль в приверженности к лечению [169], и сложность схем приема лекарств является причиной несоблюдения режима лечения и более высокой частоты госпитализации [170]. Выписывая лекарства, следует отдавать приоритет медикаментам, доказавшим свою эффективность с наивысшим уровнем доказанности, и тем, у которых польза максимальна. Упрощение схем приема лекарств может помочь в повышении приверженности лечению. Есть данные, говорящие о преимуществе когнитивных образовательных стратегий, обратной связи с пациентом посредством электронных устройств, поддержки со стороны медсестер. Для пациентов с сопутствующими заболеваниями контроль медицинскими работниками принимаемых медикаментов может быть полезен для сведения к минимуму риска неблагоприятных взаимодействий и упрощения схем приема лекарств [117, 171-173].

Содействие изменению образа жизни и увеличение приверженности к приему лекарств должно быть частью каждого клинического приема в рамках первичной медицинской помощи и последующего наблюдения специалистов. Должна подчеркиваться важность этих мероприятий, обеспечиваться возможность обращаться за поддержкой в случае необходимости, так же важно поздравлять пациентов с их достижениями. Долгосрочная поддержка пациентов (интенсивная в первые 6 мес., затем каждые 6 мес. в течение 3 лет) в исследовании GOSPEL привела к значительному снижению ФР и уменьшению показателей по нескольким конечным клиническим точкам смертности и заболеваемости [121]. Результаты многоцентрового проекта по демонстрации изменений в образе жизни (The Multicenter Lifestyle Demonstration Project) показали, что пациенты с ХКС могут вносить значительные изменения в свой образ жизни и уменьшать свои ФР, улучшать физическую

форму, сохраняя при этом изменения в течение 12 мес. [174].

3.2.2.10. Вакцинация против гриппа

Ежегодная вакцинация против гриппа может снизить риск развития острого ИМ у пациентов с ХКС [175, 176], изменить прогноз у пациентов с СН [177] и снизить сердечно-сосудистую смертность у пациентов ≥ 65 лет [178, 180]. Поэтому пациентам с КБС, особенно пожилым, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа.

Рекомендации по изменению образа жизни

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется изменение образа жизни в дополнение к соответствующей медикаментозной терапии [119, 122, 124, 148, 153].	I	A
Рекомендуются когнитивно-поведенческие консультации, чтобы помочь людям добиться здорового образа жизни [181-183].	I	A
Кардиологическая реабилитация с применением физических упражнений рекомендуется как эффективное средство для пациентов с ХКС для поддержания здорового образа жизни и контроля над ФР [151-153].	I	A
Рекомендуется привлечение мультидисциплинарных специалистов (например, кардиологов, врачей общей практики, медсестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов, фармацевтов) [121,123, 181, 184].	I	A
Рекомендуется психологическое консультирование для уменьшения симптомов депрессии у пациентов с ХКС [126, 157].	I	B
Рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа пациентов с ХКС, особенно пожилого возраста [175, 176, 178, 179, 185-187].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ФР — факторы риска, ХКС — хронический коронарный синдром.

3.3. Лекарственное лечение

Целями лекарственного лечения пациентов с ХКС являются уменьшение симптомов стенокардии и стресс-индуцированной ишемии, а также предотвращение ССС.

Быстрое избавление от симптомов стенокардии или предупреждение причин возникновения приступа стенокардии обычно достигается с помощью быстродействующего нитроглицерина. Антиишемические препараты, а также изменение образа жизни, регулярные физические упражнения, обучение пациентов и реваскуляризация — все это играет роль в уменьшении или устранении симптомов на долгосрочную перспективу (долгосрочная профилактика).

Профилактика ССС, включая ИМ и смертность от КБС, направлена, в первую очередь, на снижение частоты острых тромботических событий и развитие

дисфункции ЛЖ. Стратегии ведения пациентов включают медикаментозное лечение и мероприятия по изменению образа жизни, что подробно описано в Европейских Рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике 2016г [15].

3.3.1. Антиишемические препараты

3.3.1.1. Общая стратегия

Оптимальное лечение может быть обозначено как лечение, которое контролирует симптомы и предотвращает связанные с ХКС сердечные события при максимальной приверженности пациента и минимальных нежелательных явлениях [188-191]. Однако нет универсального определения оптимального лечения для пациентов с ХКС. Лекарственные препараты должны подбираться индивидуально для каждого пациента и согласно его предпочтениям [192]. Начальная медикаментозная терапия обычно состоит из одного или двух антиангинальных препаратов, при необходимости добавляются лекарства для вторичной профилактики ССЗ [193]. Первоначальный выбор антиангинального(-ых) препарата(-ов) зависит от ожидаемой толерантности, связанной с профилем и сопутствующими заболеваниями каждого конкретного пациента, потенциальными межлекарственными взаимодействиями, предпочтениями пациента после получения информации о возможных побочных эффектах и доступности препарата. Остается неясным — имеет ли комбинированная терапия двумя антиангинальными препаратами (например, ББ и блокатором кальциевых каналов (БКК)) преимущество в уменьшении клинических событий перед монотерапией любым из классов антиангинальных препаратов [194-197].

ББ или БКК рекомендуются в качестве препаратов первой линии терапии, хотя до настоящего времени ни одно РКИ не сравнивало эту стратегию с альтернативной стратегией, использующей первоначальное назначение других антиишемических препаратов или комбинацию ББ и БКК [191, 195]. Результаты мета-анализа 46 исследований и 71 сравнительного анализа подтвердили в качестве первой линии терапии назначение комбинации ББ и БКК [198]. Тот же мета-анализ показал, что несколько антиишемических препаратов второго ряда (нитраты пролонгированного действия (НПД), ранолазин, триметазидин и, в меньшей степени, ивабрадин) могут оказаться полезными в сочетании с ББ или БКК как терапия первой линии, в то время как о никорандиле таких данных нет. Тем не менее, следует отметить, что РКИ позволили выявить взаимосвязь между использованием нитратов и частотой возникновения стенокардии, временем до появления симптомов стенокардии или депрессии сегмента ST и общим временем физической нагрузки. Ни одно исследование или мета-анализ еще достоверно не подтвердили влияние ком-

бинации ББ или БКК с антиишемическим препаратом второго ряда на заболеваемость или смертность [198]. Независимо от первоначальной стратегии, ответ на начальную антиангинальную терапию должен быть оценен через 2-4 нед. после начала лечения.

3.3.1.2. Доступные лекарства

Антиишемические препараты доказали свою эффективность в отношении симптомов, связанных с ишемией миокарда, но они не предотвращают ССС у большинства пациентов с ХКС.

В таблице 3 Дополнительных данных приведены основные побочные эффекты, противопоказания, лекарственные взаимодействия и меры предосторожности, касающиеся антиишемических препаратов.

В таблице 2 Дополнительных данных представлены основные механизмы действия антиишемических препаратов.

3.3.1.2.1. Нитраты

Нитраты короткого действия при приступе стенокардии

Сублингвальные и аэрозольные препараты нитроглицерина обеспечивают немедленное облегчение симптомов стенокардии напряжения. Спрей нитроглицерина действует быстрее, чем сублингвальный нитроглицерин [199]. При появлении симптомов стенокардии пациент должен принять сидячее положение (в положении стоя возможен обморок, а лежа — усиливается венозный возврат и преднагрузка), принимать нитроглицерин каждые 5 мин (0,3-0,6 мг в таблетках сублингвально, не глотать, или 0,4 мг спрея под язык, не глотать и не вдыхать), пока боль не исчезнет (или максимум 1,2 мг в течение 15 мин). В течение этого периода времени, если стенокардия сохраняется, требуется немедленная медицинская помощь. Нитроглицерин может назначаться для профилактики перед физическими нагрузками, провоцирующими стенокардию. Изосорбида динитрат (5 мг сублингвально) имеет более медленное начало действия, чем нитроглицерин, из-за своей трансформации в печени в моноснитрат. Эффект изосорбида динитрата может длиться ≤ 1 ч, если препарат принимается сублингвально, или сохраняется в течение нескольких часов, если препарат принимается перорально.

НПД для профилактики стенокардии

НПД (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбида моноснитрат) следует рассматривать как терапию второй линии для уменьшения стенокардии, когда терапия ББ или недигидропиридиновым БКК для больных с ХКС противопоказана, плохо переносится или недостаточна для контроля симптомов. На самом деле, существует мало данных, сравнивающих нитраты с ББ или БКК, из которых можно сделать четкие выводы об их относительной

эффективности [200]. При длительном приеме НПД к ним возникает толерантность с потерей эффективности, что требует перерыва в приеме нитратов ~10-14 ч [201]. Нитроглицерин можно вводить перорально или трансдермально через пластырь с медленным высвобождением. Биодоступность изосорбида динитрата зависит от индивидуальной вариабельности при его превращении в печени и, как правило, ниже, чем биодоступность изосорбида мононитрата (его активного метаболита), чья биодоступность равна 100%. Титрование дозы необходимо для всех форм нитратов, чтобы получить максимальный контроль над симптомами при переносимой дозе. Прекращение приема нитратов должно быть постепенным и не резким, чтобы избежать возвращения симптомов стенокардии [202]. Наиболее распространенными побочными эффектами нитратов являются гипотензия, головная боль и тахикардия. Противопоказания включают гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию, тяжелый аортальный стеноз и одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы (например, силденафила, тадалафила или варденафила) или риоцигуата.

3.3.1.2.2. Бета-блокаторы

Доза ББ должна быть подобрана так, чтобы снизить частоту сердечных сокращений (ЧСС) до 55-60 уд./мин в покое [203, 204]. Прекращение приема ББ должно быть постепенным, а не резким. ББ можно сочетать с дигидропиридиновыми БКК для снижения вызванной дигидропиридиновыми БКК тахикардии, но клиническая ценность этого однозначно не определена [205-208]. Следует соблюдать осторожность при сочетании ББ с верапамилем или дилтиаземом из-за возможности декомпенсации СН, развития чрезмерной брадикардии и/или атриовентрикулярной блокады. Комбинация ББ с нитратом уменьшает рефлекторную тахикардию. Основными побочными эффектами ББ являются усталость, депрессия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, бронхоспазм, периферическая вазоконстрикция, постуральная гипотензия, импотенция и маскирование симптомов гипогликемии.

У некоторых пациентов с недавно перенесенным ИМ и с ХСН со сниженной ФВ, прием ББ ассоциируется со значительным снижением смертности и/или ССС [209-215], однако такое защитное действие недостаточно доказано для пациентов с КБС без предшествующего ИМ или СН и нет плацебо-контролируемых исследований [216]. Ретроспективный анализ 21860 пациентов из реестра REACH, принимающих ББ, не выявил снижения сердечно-сосудистой смертности ни у пациентов с КБС, ни у лиц только с ФР, ни у пациентов с ранее перенесенным ИМ, или с ранее известной КБС без ИМ [217]. В ретроспективном национальном реестре из 755215 пациентов

старше 65 лет с КБС в анамнезе без предшествующего ИМ или ХСН со сниженной ФВ, подвергшихся ЧКВ, использование ББ после выписки не было связано с каким-либо снижением сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности при наблюдении в течение 30 дней и 3 лет [218]. Однако у пациентов с или без предшествующего ИМ, перенесших КШ, прием ББ был связан с более низким риском смертности и неблагоприятных ССС в долгосрочной перспективе [219]. Другие наблюдательные исследования и мета-анализы ставят под сомнение пользу долгосрочной (>1 года) терапии ББ у пациентов с перенесенным ИМ [216, 220-224]. Это все еще остается предметом дискуссий [225] и сохраняется неопределенность относительно сравнительной роли ББ и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

3.3.1.2.3. Блокаторы кальциевых каналов

В то время как БКК уменьшают симптомы и ишемию миокарда, не было доказано, что они влияют на заболеваемость или смертность у пациентов с ХКС [192, 226-228].

Недигидропиридиновые БКК (БКК, снижающие ЧСС)

Верапамил

Верапамил имеет широкий спектр утвержденных показаний, включая все виды стенокардии (напряжения, вазоспастическая и нестабильная), суправентрикулярную тахикардию и АГ. Косвенные данные свидетельствуют о хорошей переносимости, но имеется риск развития побочных эффектов, таких как атриовентрикулярная блокада, брадикардия и СН. Антиангинальная активность верапамила схожа с метопрололом [229]. По сравнению с атенололом при АГ с КБС верапамил ассоциируется с меньшим количеством случаев СД, меньшим количеством приступов стенокардии [230], и меньшей частотой развития психогенной депрессии [231]. Не рекомендуется применять ББ в сочетании с верапамилем (из-за риска блокады).

Дилтиазем

Дилтиазем при меньшем количестве побочных эффектов имеет преимущества по сравнению с верапамилем при лечении стенокардии напряжения. Как и верапамил, он действует путем расширения периферических сосудов, расслабления вызванного физическими нагрузками коронарного спазма, умеренного отрицательного инотропного эффекта и угнетения синусового узла. Не было никаких исследований, сравнивающих дилтиазем и верапамил.

У некоторых пациентов недигидропиридиновые БКК могут использоваться в сочетании с ББ в лечении стенокардии. В таких случаях они должны использоваться при тщательном контроле из-за склонности к возникновению брадикардии или ХСН. Ис-

пользование недигидропиридиновых БКК у пациентов с ХКС с дисфункцией ЛЖ не рекомендуется.

Дигидропиридиновые БКК

Нифедипин пролонгированного действия

Этот БКК является мощным артериальным дилататором с несколькими серьезными побочными эффектами. Нифедипин пролонгированного действия в основном был исследован у пациентов с АГ и стенокардией в комбинации с ББ [232]. В большом плацебо-контролируемом исследовании АСТИОН добавление нифедипина пролонгированного действия (60 мг 1 раз/сут.) к стандартному лечению стенокардии не оказывало влияния на выживаемость, свободную от ССС. В то же время нифедипин пролонгированного действия доказал свою безопасность и уменьшение потребности в проведении коронарной ангиографии и сердечно-сосудистых вмешательствах [232]. Относительных противопоказаний к нифедипину немного (тяжелый аортальный стеноз, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия или ХСН). Возможна и предпочтительна его комбинация с ББ. К его вазодилатирующим побочным эффектам относятся головная боль и отеки лодыжек.

Амлодипин

Длительный период полураспада амлодипина и его хорошая переносимость делают его эффективным антиангинальным и гипотензивным средством. Принимается 1 раз/сут., что выделяет его из когорты препаратов, которые принимаются либо два, либо 3 раза/сут. Побочных эффектов мало, в основном это отеки лодыжек. У пациентов с ХКС и нормальным АД (~75% из них получали ББ), амлодипин в дозе 10 мг/сут. уменьшал частоту коронарной реваскуляризации и госпитализаций по поводу стенокардии при 24-месячном наблюдении [233]. Амлодипин в дозировке 5 мг, с титрацией дозы до 10 мг/сут., более эффективно устраняет ишемию, вызванную физической нагрузкой, чем ББ атенолол в дозировке 50 мг/сут., однако их комбинация дает еще более значимый эффект [234]. Однако комбинацию БКК и ББ используют не так часто несмотря на то, что некоторые исследования показывают, что она является оптимальной для лечения стабильной стенокардии напряжения.

3.3.1.2.4. Ивабрадин

Ивабрадин не уступает атенололу или амлодипину при лечении стенокардии и ишемии у пациентов с ХКС [235, 236]. Добавление 7,5 мг ивабрадина 2 раза/сут. к терапии атенололом дает лучший контроль частоты сердечного ритма и симптомов стенокардии [237]. У 10917 пациентов с симптомной стенокардией, включенных в исследование BEAUTIFUL, ивабрадин не снижал первичную комбинированную

конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смертность, госпитализацию по поводу ИМ или ХСН [238]. Кроме того, в исследовании SIGNIFY, включающем 19102 пациентов с КБС без клинически выраженной СН и ЧСС ≥ 70 уд./мин, не было существенного различия между группой пациентов, принимавших ивабрадин и группой плацебо в достижении первичной комбинированной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смертности или нефатального ИМ [239]. Применение ивабрадина ассоциируется с увеличением частоты достижения первичной конечной точки у 12049 пациентов со стенокардией напряжения, ограничивающей их физическую активность, но не среди пациентов со стенокардией низкого функционального класса ($P=0,02$ для взаимодействия). В 2014г Европейское агентство по лекарственным препаратам выпустило рекомендации, согласно которым применение ивабрадина следует тщательно контролировать для снижения риска брадикардии [240]. В совокупности все эти результаты говорят об использовании ивабрадина в качестве лекарственного препарата второй линии у пациентов с ХКС.

3.3.1.2.5. Никорандил

Никорандил является нитратным производным никотинамида с антиангинальными эффектами, сходными с таковыми у нитратов или ББ [241-244]. Побочные эффекты: тошнота, рвота и потенциально тяжелые язвенные поражения полости рта, кишечника и других слизистых оболочек [245].

В плацебо-контролируемом исследовании IONA (влияние никорандила на стенокардию) ($n=5126$) никорандил значительно уменьшал совокупность случаев смерти от КБС, нефатального ИМ или внеплановой госпитализации с подозрением на стенокардию у пациентов с ХКС, но не было никакого влияния на отдельные точки в виде смертности от КБС или нефатального ИМ [246]. Эти результаты подтверждают использование никорандила в качестве лекарственного препарата второй линии у пациентов с ХКС.

3.3.1.2.6. Ранолазин

Ранолазин является селективным ингибитором позднего тока ионов натрия. Побочные эффекты включают головокружение, тошноту и запор. Кроме того, ранолазин удлиняет интервал QTc, и поэтому требуется осторожность при применении у пациентов с синдромом удлиненного QT-интервала, а также при совместном применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

Добавление ранолазина к стандартному лечению у 6560 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в плацебо-контролируемом исследовании не показало снижения сердечно-сосудистой смертности,

ИМ или рецидивирующей ишемии в рамках первичной конечной точки [247]. Однако в относительно большой подгруппе пациентов с хронической стенокардией (n=3565) наблюдалось значительное снижение частоты рецидивирующей ишемии и обострений стенокардии, а также необходимости усиления антиангинальной терапии [248]. В другом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с СД и КБС, получавших один или два антиангинальных препарата, ранолазин уменьшал проявления стенокардии и количество сублингвального приема нитроглицерина, на фоне хорошей переносимости ранолазина [249]. В исследовании RIVER-PCI ранолазин не уменьшил суммарную вероятность реваскуляризации при КБС или госпитализации без реваскуляризации у 2651 пациента с хронической стенокардией (в т.ч. с ЧКВ и без ЧКВ) и неполной реваскуляризацией после ЧКВ в анамнезе, а также не уменьшил симптомы стенокардии в течение 1 года [250, 251].

Эти результаты подтверждают использование ранолазина в качестве препарата второй линии у больных ХСН с рефрактерной стенокардией, несмотря на широко применяемые антиангинальные препараты такие, как ББ, БКК и/или НПД. И наоборот, существует недостаток доказательств в поддержку использования ранолазина у пациентов с ХСН после ЧКВ с неполной реваскуляризацией.

3.3.1.2.7. Триметазидин

Триметазидин, по-видимому, обладает гемодинамически нейтральным профилем побочных эффектов [252]. Триметазидин (в дозе 35 мг 2 раза/сут.), добавленный к ББ (атенололу), уменьшает проявления стресс-индуцированной ишемии миокарда, что было доложено Европейским агентством по лекарственным средствам в июне 2012г [253, 254]. Он по-прежнему противопоказан при болезни Паркинсона и двигательных расстройствах, таких как тремор (дрожание), ригидность мышц, нарушения ходьбы и синдром беспокойных ног. Метаанализ 2014г 13 исследований, в основном китайских, включавший 1628 пациентов, показал, что добавление триметазида к другим антиангинальным препаратам привело к снижению частоты приступов стенокардии в неделю и более редкому применению нитроглицерина в неделю, увеличению времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм при физической нагрузке, увеличению толерантности к общей и пиковой нагрузке, по сравнению с лечением другими антиангинальными препаратами при стабильной стенокардии [255]. Эти результаты подтверждают применение триметазида в качестве лекарственного препарата второй линии у пациентов с ХКС, у которых симптомы недостаточно контролируются или имеется непереносимость других лекарственных средств для лечения стенокардии.

	Стандартная терапия	Высокая ЧСС (>80 уд. в мин)	Низкая ЧСС (<50 уд. в мин)	Дисфункция ЛЖ или ХСН	Низкое АД
1 шаг	ББ или БКК ^a	ББ или НДПБКК	ДПБКК	ББ	Низкие дозы ББ или низкие дозы НДПБКК
2 шаг	ББ+ДПБКК	ББ+НДПБКК ^b	НПД	Добавить НПД или ивабрадин	Добавить ивабрадин, или ранолазин, или триметазидин
3 шаг	Добавить препарат 2-ой линии	Добавить ивабрадин ^c	ДПБКК+НПД	Добавить препараты 2-ой линии	Комбинировать два препарата второй линии
4 шаг	Добавить никорандил, ранолазин или триметазидин				

Рис. 8. Предлагаемая пошаговая стратегия долгосрочной антиишемической лекарственной терапии у пациентов с ХКС и специфическими исходными характеристиками.

Примечания: предлагаемый пошаговый подход должен быть адаптирован к особенностям и предпочтениям каждого пациента. ^a — комбинация ББ с ДП БКК должна рассматриваться как первый шаг; комбинация ББ или БКК с препаратом второй линии может рассматриваться как первый шаг; ^b — в комбинации ББ и НДП БКК должны первоначально использоваться низкие дозы каждого из препаратов под тщательным контролем переносимости, в частности ЧСС и АД; ^c — низкая доза ивабрадина (2,5 мг) должна быть сначала протестирована. Ивабрадин нельзя сочетать с НДП БКК; ^d — при шаге 2 можно добавить ивабрадин, но только при ЧСС >80 уд./мин и хорошей переносимости.

Сокращения: АД — артериальное давление, ББ — бета-блокатор, БКК — (любой класс) блокатор кальциевых каналов, ДП БКК — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, ЛЖ — левый желудочек, НДП — недигидропиридиновый, НПД — нитраты пролонгированного действия, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, уд. в мин — ударов в минуту, ЧСС — частота сердечных сокращений.

3.3.1.2.8. Аллопуринол

В 2010г перекрестное РКИ 65 пациентов с КБС показало, что применение аллопуринола в дозе 600 мг/сут. увеличивало время до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ и уменьшало число приступов стенокардии [256]. Обсервационное исследование 29298 случаев применения аллопуринола выявило связь применения аллопуринола с уменьшением риска возникновения ИМ у пожилых людей, особенно при использовании препарата в течение >2 лет [257]. Однако роль аллопуринола в снижении клинических исходов при ССЗ остается неясной [258].

Предложена пошаговая стратегия антиишемической лекарственной терапии при ХКС, в зависимости от некоторых исходных характеристик пациента (рис. 8). Недостаточный ответ на терапию или плохая переносимость лекарств на каждом этапе оправдывают переход к следующему шагу. Стратегия должна быть адаптирована к особенностям и предпочтениям каждого пациента и при этом не обязательно точь-в-точь следовать шагам, указанным на рисунке.

3.3.1.3. Пациенты с низким АД

У пациентов с низким АД рекомендуется начинать антиангинальную терапию с препаратов в очень низких дозировках с преимущественным применением лекарств, не оказывающих влияние/слабо влияющих на АД. ББ или НДП БКК в низких дозах могут быть назначены в качестве начальной терапии под контролем их переносимости. Ивабрадин (у пациентов с синусовым ритмом), ранолазин или триметазидин также могут быть использованы.

3.3.1.4. Пациенты с низкой ЧСС

Нарастание ЧСС линейно коррелирует с ССС, и преимущество снижения ЧСС в качестве цели лечения было продемонстрировано при использовании различных препаратов в подгруппах пациентов с ХКС [203, 259-261]. Однако у пациентов с исходной брадикардией (ЧСС <60 уд./мин) следует избегать или назначать с осторожностью препараты, снижающие ЧСС (ББ, ивабрадин и БКК, снижающие ЧСС), а при необходимости их назначения, начинать с очень низких доз. Предпочтительно назначать антиангинальные препараты, не снижающие ЧСС.

Рекомендации по применению антиишемических препаратов у пациентов с ХКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Общие положения		
Медикаментозное лечение симптомных пациентов предусматривает назначение одного или нескольких препаратов для предупреждения приступов стенокардии/ишемии в сочетании с препаратом(-ами) для профилактики ССС.	I	C
Рекомендуется информировать пациентов о заболевании, ФР и стратегии лечения.	I	C
Рекомендуется своевременный анализ эффективности медикаментозной терапии (например, через 2-4 нед. после начала лечения) [262].	I	C
Купирование симптомов стенокардии/ишемии^c		
Нитраты короткого действия рекомендуются для немедленного купирования приступа стенокардии [195, 263].	I	B
Препаратами первой линии терапии для контроля ЧСС и симптомов стенокардии являются ББ и/или БКК [205, 264].	I	A
Если симптомы стенокардии не удается успешно контролировать с помощью ББ или БКК, следует рассмотреть комбинацию ББ с ДП БКК.	IIa	C
В качестве первой линии терапии должна быть рассмотрена комбинация ББ и ДП БКК [194, 198, 264].	IIa	B
НПД должны быть рассмотрены как препараты второй линии терапии, когда начальная терапия ББ и/или НДП БКК противопоказана, плохо переносится или недостаточна для контроля симптомов стенокардии [200, 201].	IIa	B
При назначении НПД для снижения толерантности к ним должно быть рассмотрено наличие безнитратного интервала [201].	IIa	B
Никорандил [241-244, 246], ранолазин [248, 265], ивабрадин [235-237] или триметазидин [252, 255] должны быть рассмотрены в качестве препаратов второй линии терапии для снижения частоты приступов стенокардии и улучшения толерантности к физическим нагрузкам у пациентов, которые плохо переносят, имеют противопоказания или симптомы которых недостаточно контролируются при назначении ББ, БКК и НПД.	IIa	B
У пациентов с исходно низкой ЧСС и низким АД ранолазин или триметазидин могут быть рассмотрены в качестве препаратов первой линии для снижения частоты приступов стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке.	IIb	C
У отдельных групп пациентов комбинация ББ или БКК с препаратами второй линии (ранолазин, никорандил, ивабрадин и триметазидин) может быть рассмотрена в качестве первой линии терапии с учетом ЧСС, АД и переносимости [198].	IIb	B
Нитраты не рекомендуются пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [266], также не рекомендуется совместное назначение с ингибиторами фосфодиэстеразы [267].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — отсутствие влияния на прогноз.

Сокращения: АД — артериальное давление, ББ — бета-блокатор, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДП БКК — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, НДП БКК — недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, НПД — нитраты пролонгированного действия, ФР — факторы риска, ССС — сердечно-сосудистые события, ЧСС — частота сердечных сокращений.

3.3.2. Профилактика событий

3.3.2.1. Антиагрегантные препараты

Активация и агрегация тромбоцитов являются движущей силой симптоматического коронарного тромбоза, формируя основу для применения антиагрегантных препаратов у пациентов с ХКС с учетом баланса между профилактикой ишемических событий и повышенным риском кровотечения. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) аспирином и пероральным ингибитором P2Y₁₂ является основой антиагрегантной терапии после перенесенного ИМ и/или ЧКВ.

3.3.2.1.1. Низкие дозы аспирина

Аспирин действует через необратимое ингибирование циклооксигеназы-1 тромбоцитов и, следовательно, продукции тромбоксана, для чего обычно достаточно дозировки ≥ 75 мг/сут. Желудочно-кишечные побочные эффекты аспирина усиливаются при назначении более высоких доз и современные данные подтверждают, что суточная доза для предотвращения ишемических событий у пациентов с КБС с или без ИМ в анамнезе составляет 75-100 мг [268-270]. Для мониторинга индивидуального ответа на лечение не требуется лабораторное исследование функции тромбоцитов, поскольку ингибирование циклооксигеназы-1 аспирином является стойким и предсказуемым у приверженных к лечению пациентов [271]. Хотя другие неселективные нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ибупрофен, обратимо ингибируют циклооксигеназу-1, их неблагоприятное влияние на ССР указывает на то, что их нельзя рекомендовать в качестве альтернативных препаратов для пациентов с непереносимостью аспирина [272].

3.3.2.1.2. Пероральные ингибиторы P2Y₁₂

Ингибиторы P2Y₁₂ блокируют P2Y₁₂-рецептор тромбоцитов, который играет ключевую роль в активации тромбоцитов и усилении образования артериального тромба. Клопидогрел и прасугрел являются тиенопиридиновыми пролекарствами, которые необратимо блокируют P2Y₁₂ через активные метаболиты. Тикагрелор является препаратом, который обратимо ингибирует P2Y₁₂ рецептор, и не требует метаболической активации.

Исследование CAPRIE показало небольшое преимущество клопидогрела по сравнению с аспирином в профилактике ССС у пациентов с перенесенным ИМ, инсультом или атеросклероз периферических артерий (АПА) при аналогичном профиле безопасности [273]. Анализ подгрупп показал значительно большую пользу клопидогрела у пациентов с АПА. Несмотря на свою меньшую антиагрегантную активность, клопидогрел продемонстрировал эквивалентную эффективность по сравнению с тикагрелором

у пациентов с АПА [274]. Применение клопидогрела может иметь ограничения из-за его различных фармакодинамических свойств, связанных в свою очередь с вариабельной эффективностью превращения в его активный метаболит, в т.ч. частично с потерей функциональных вариантов в гене *CYP2C19*, что приводит к его недостаточной эффективности у некоторых пациентов [271]. Препараты, которые ингибируют *CYP2C19*, такие как омепразол, могут уменьшать ответ на клопидогрел [275].

Прасугрел обладает более быстрым, более предсказуемым и в среднем более выраженным антиагрегантным эффектом по сравнению с клопидогрелом, а также не имеет лекарственных взаимодействий или нефункциональных вариантов *CYP2C19*. Прасугрел обладает большей эффективностью, чем клопидогрел, у пациентов с ОКС, получавших аспирин, перенесших ЧКВ, но не у пациентов с ОКС на медикаментозном консервативном ведении [276, 277]. Прасугрел был связан с большим количеством нефатальных и фатальных кровотечений по сравнению с клопидогрелом у пациентов при ОКС, перенесших ЧКВ, что приводит к очевидно большему вреду (при соотношении риск/польза) для пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе и отсутствием очевидной пользы для пациентов в возрасте >75 лет или с массой тела <60 кг [276].

Тикагрелор имеет наиболее предсказуемый и неизменно высокий уровень ингибирования P2Y₁₂ при поддерживающей терапии у приверженных к лечению пациентов [219], а также имеет более быстрое начало и быстрое и предсказуемое прекращение своего действия по сравнению с клопидогрелом [278-280]. Тикагрелор в качестве монотерапии, по-видимому, имеет такую же эффективность и безопасность, что и монотерапия аспирином у пациентов с предшествующим ЧКВ [281]. Тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг и поддерживающей 90 мг 2 раза/сут. показал большее снижение ишемических событий по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС, получавших аспирин, независимо от стратегии реваскуляризации при большем количестве нефатальных кровотечений [282, 283]. Тикагрелор в дозах 90 или 60 мг 2 раза/сут. снизил 3-х летний комбинированный показатель частоты ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти по сравнению с плацебо у стабильных пациентов, получавших аспирин, с ИМ 1-3 года назад в анамнезе [284]. Обе дозы тикагрелора увеличивали нефатальные кровотечения, но не увеличивали фатальные. Эквивалентная эффективность и аналогичная безопасность двух дозировок тикагрелора объясняются одинаковыми уровнями ингибирования тромбоцитов [285]. Тикагрелор может вызывать одышку, которая часто является преходящей, чаще всего легкой и переносимой, но иногда требует замены препарата на тиенопиридин [286, 287]. Тика-

грелор метаболизируется через *CYP3A* и, следовательно, не должен применяться с сильными ингибиторами или индукторами *CYP3A*.

Оптимальные сроки начала применения ингибиторов $P2Y_{12}$ перед КАГ с возможным ЧКВ у пациентов с ХКС не определены, но более широкое применение лучевого доступа и клинический опыт позволили рассматривать применение клопидогрела до КАГ у пациентов с высокой вероятностью необходимости в ЧКВ [284]. Некоторое число фармакодинамических исследований подтверждают неофициальное использование прасугрела или тикагрелора у стабильных пациентов при плановом ЧКВ если имеется высокий риск тромбоза стента, но баланс безопасность/эффективность этого подхода по сравнению с клопидогрелом не установлен [288].

3.3.2.1.3. Продолжительность ДАТТ

После ЧКВ при стабильной стенокардии 6 мес. ДАТТ достаточно для достижения оптимального баланса эффективности и безопасности у большинства пациентов [284]. Преждевременная отмена ингибитора $P2Y_{12}$ связана с повышенным риском тромбоза стента и не рекомендуется [284]. Однако более короткая продолжительность ДАТТ может рассматриваться у лиц с высоким риском угрожающего жизни кровотечения при очень низком риске тромбоза стента через 1-3 мес. [284]. На основании III фазы исследований 12 мес. являются по умолчанию рекомендуемой продолжительностью для ДАТТ после ОКС, но опять же, более короткая продолжительность может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском кровотечений [11, 284]. Исследование ДАТТ у пациентов, перенесших ЧКВ, показали, что длительная терапия клопидогрелом или прасугрелом свыше 12 мес. снижает риск ишемических событий и тромбоза стента, но без снижения смертности и при увеличении кровотечений [289]. Большая польза от продолжительного применения клопидогрела или прасугрела наблюдалась у пациентов после ИМ [290].

Исследование PEGASUS-TIMI 54 продемонстрировало, что длительная терапия тикагрелором 60 или 90 мг 2 раза/сут., начатая у стабильных пациентов ≥ 1 год после ИМ, уменьшает ишемические события при увеличении нефатальных кровотечений [284]. Доза 60 мг оказалась лучше переносимой и одобрена во многих странах для этого показания. Субанализ продемонстрировал большее абсолютное снижение ишемических событий при длительном приеме тикагрелора (60 мг 2 раза/сут.) у пациентов высокого риска после ИМ с СД, АПА или многососудистой КБС [291-293].

3.3.2.2. Антикоагулянтные препараты при синусовом ритме

Антикоагулянтные препараты ингибируют действие и/или образование тромбина, который играет

ключевую роль как в коагуляции, так и в активации тромбоцитов. Следовательно, было показано, что антикоагулянты снижают риск артериальных тромботических событий. Большая эффективность и безопасность ДАТТ по сравнению с применением аспирина и антикоагулянтов, в предотвращении тромбоза стента привели к отказу от данной стратегии в пользу ДАТТ после ЧКВ [284]. Комбинация антиагрегантной терапии и стандартных антикоагулянтных доз варфарина или апиксабана для вторичной профилактики после ОКС была связана с неблагоприятным балансом между эффективностью и кровотечениями [294, 295]. Однако недавно опубликованные исследования возобновили интерес к сочетанию низких доз антикоагулянтов с антиагрегантной терапией.

3.3.2.2.1. Низкие дозы ривароксабана

Ривароксабан является ингибитором Ха фактора, который был изучен в низкой дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в нескольких популяциях пациентов с синусовым ритмом. Эта доза составляет одну четвертую от стандартной дозы, используемой для антикоагуляции у пациентов с ФП. Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо уменьшал в сумме число ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у стабильных пациентов, получавших преимущественно аспирин и клопидогрел после ОКС, при этом увеличивались кровотечения, но снижалась сердечно-сосудистая смертность [296]. Впоследствии в исследовании COMPASS тот же режим дозирования ривароксабана в комбинации с аспирином сравнивался с одним аспирином, а также с ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза/сут., у пациентов с ХКС или АПА. В результате было показано снижение ишемических событий при повышении риска, преимущественно нефатальных кровотечений [297]. Следует отметить, что заранее обговоренные наивысшие пороговые значения для сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин не были достигнуты. Более значительное снижение абсолютного риска наблюдалось у пациентов высокого риска с СД, АПА или хронической болезнью почек (ХБП) с умеренным снижением функции почек, а также у курильщиков. В исследовании GEMINI-ACS ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. сравнивали с аспирином у стабильных пациентов, получавших ингибитор $P2Y_{12}$ после ЧКВ. Результаты свидетельствуют о сходной безопасности ривароксабана и аспирина в данных условиях, но для подтверждения этого вывода требуются более масштабные исследования [298]. Кроме того, безопасность выполнения ЧКВ без предварительной терапии аспирином неизвестна.

3.3.2.3. Антикоагулянтные препараты при ФП

Антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с ФП и ХКС для уменьшения риска возникно-

вения ишемического инсульта и других ишемических событий. Антикоагулянты у пациентов с ФП продемонстрировали свое превосходство над монотерапией аспирином или ДАТТ на основе клопидогрела для профилактики инсульта и поэтому именно они показаны в данной ситуации [299]. При назначении пероральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему ПОАК, не являющихся антагонистами витамина К (НОАК) (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан) их применение более предпочтительно, чем прием антагонистов витамина К (АВК) [299].

3.3.2.3.1. Комбинированная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия после ЧКВ у пациентов с ФП или другим показанием для ПОАК

На сегодняшний день нет исследований, специально посвященных пациентам с ХКС и ФП, перенесшим ЧКВ, и клинические решения должны основываться на тех исследованиях, где большая часть пациентов была с ОКС. В периоперационном периоде рекомендуется избегать прерывания АВК, если это возможно, тогда как терапию НОАК рекомендуется прекратить за 12–48 ч перед плановым ЧКВ, в зависимости от функции почек и конкретной схемы приема НОАК [300]. Во время ЧКВ лучевой доступ является предпочтительным наряду с интраоперационным введением нефракционированного гепарина либо в стандартной дозе (70–100 ед./кг), либо для пациентов, принимающих АВК, в более низкой дозе 30–50 ед./кг [300]. Рекомендуется предварительное назначение аспирина в дозе 75–100 мг/сут., а назначение клопидогрела (в нагрузочной дозе 300–600 мг, если пациент не находился на длительной поддерживающей терапии) предпочтительнее, чем прасугрел или тикагрелор [300]. Пациенты, принимающие АВК и получающие аспирин и клопидогрел после ЧКВ, должны иметь целевой показатель международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–2,5, стремясь к высокому времени нахождения в терапевтическом диапазоне (>70%) [300]. В дополнение к исследованиям, рассматривающим различные схемы приема антитромботической терапии после перенесенного ЧКВ, о которых говорится в предыдущих Рекомендациях [88, 284], исследование AUGUSTUS показало, во-первых, что апиксабан 5 мг 2 раза/сут. (т.е. лицензированная доза для тромбопрофилактики при ФП) был связан со значительно менее значительными или клинически незначительными кровотечениями по сравнению с АВК; и, во-вторых, аспирин по сравнению с плацебо, был связан со значительно более сильными кровотечениями, причем наиболее безопасной комбинацией были апиксабан и плацебо в дополнение к ингибитору P2Y₁₂ (преимущественно клопидогрелу) [301]. Однако

было больше, но статистически не значимо, случаев тромбоза стента на плацебо, чем на терапии аспирином, и этого исследования оказалось недостаточно для того, чтобы определить разницу между группами по этим событиям [301]. Следовательно, когда риск тромботического события преобладает над риском кровотечения, рекомендуется ≥1 мес. тройной терапии (ПОАК, аспирин и клопидогрел) для охвата того периода, когда предполагается, что риск тромбоза стента превышает риск кровотечения [300, 301]. В настоящее время существует ограниченное количество доказательств, предлагающих использование ПОАК с тикагрелором или прасугрелом в качестве двойной терапии после ЧКВ в качестве альтернативы тройной терапии [300, 301].

3.3.2.3.2. Долгосрочная комбинированная терапия у пациентов с ФП или другим показанием к назначению антикоагулянтов

Монотерапия ПОАК обычно рекомендуется через 6–12 мес. после ЧКВ у пациентов с ФП, поскольку отсутствуют конкретные данные, подтверждающие преимущества длительного лечения с помощью ПОАК и одного антиагреганта; тем не менее, в определенных группах пациентов с высоким ишемическим риском можно рассматривать двойную терапию с помощью ПОАК и аспирина или клопидогрела [300].

3.3.2.4. Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы снижают риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих антиагрегантные препараты, и могут быть полезным дополнением для повышения безопасности лечения [275]. Долгосрочное применение ингибиторов протонной помпы связано с гипомagneмией, но роль мониторинга уровня магния в сыворотке крови остается неопределенной. Ингибиторы протонной помпы, которые ингибируют CYP2C19, в частности омепразол и эзомепразол, могут снижать фармакодинамический ответ на клопидогрел. Хотя было показано, что это не влияет на риск развития ишемических событий или тромбоза стента, совместное применение омепразола или эзомепразола с клопидогрелом обычно не рекомендуется.

3.3.2.5. Кардиохирургия и антитромботическая терапия

Аспирин обычно следует продолжать применять у пациентов с ХКС, которым предстоит плановая операция на сердце, а другие антиагрегантные препараты следует отменять в определенные сроки в зависимости от продолжительности их действия и показаний (прасугрел отменяют за ≥7 дней; клопидогрел за ≥5 дней, тикагрелор за ≥3 дня и ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и дабигатран за 1–2 дня в зави-

симости от дозировки и функции почек). Назначение аспирина после операции КШ может улучшить проходимость шунта [302]. Роль ДАТТ или двойной терапии аспирином и ривароксабаном после операции КШ неясна, т.к. отсутствуют крупные проспективные исследования на эту тему. Тем не менее, результаты РКИ показали, что проходимость шунта на фоне ДАТТ выше по сравнению с монотерапией аспирином [284, 303, 304].

3.3.2.6. Хирургические операции не на сердце и анти тромботическая терапия

Все хирургические операции связаны с повышенным риском развития ИМ. После ЧКВ рекомендуется при возможности отложить плановую операцию до завершения рекомендованного курса ДАТТ. Обычно это означает, что нужно отложить операцию на срок до 6 мес. после ЧКВ, но при наличии клинических показаний операция может быть рассмотрена

на сроках между 3-6 мес. при ее выполнении междисциплинарной бригадой, включающей интервенционного кардиолога. При большинстве хирургических вмешательств аспирин следует продолжать применять, поскольку польза от него превышает риск кровотечений, но это не подходит для операций, связанных с чрезвычайно высоким риском кровотечений (внутричерепные процедуры, трансуретральная простатэктомия, внутриглазные процедуры и т.д.) [284]. В исследование COMPASS были включены пациенты с ХКС, перенесшие процедуры периферической реваскуляризации, и было продемонстрировано преимущество аспирина и ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с одним аспирином, включая снижение основных неблагоприятных событий на конечностях и смертности, что указывает на необходимость стратификации риска после несердечной сосудистой хирургии по поводу атеросклеротического заболевания [305, 306].

Рекомендации по предотвращению ССС I

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Анти тромботическая терапия у пациентов с ХКС и синусовым ритмом		
Аспирин 75-100 мг ежедневно рекомендуется пациентам с перенесенным ИМ или реваскуляризацией [270].	I	A
Клопидогрел 75 мг ежедневно рекомендуется в качестве альтернативы аспирину у пациентов с непереносимостью аспирина [273].	I	B
Клопидогрел в дозе 75 мг ежедневно может быть рассмотрен в качестве предпочтительной альтернативы аспирину у симптомных или бессимптомных пациентов с АПА или ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе [273].	IIb	B
Аспирин 75-100 мг ежедневно может быть рассмотрен у пациентов без ИМ или реваскуляризации в анамнезе, но с достоверно подтвержденной КБС при визуализации.	IIb	C
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики должно быть рассмотрено у пациентов с высоким риском ишемических событий ^c и без высокого риска кровотечений ^d (варианты см. в табл. 9) [289, 296, 297, 307].	IIa	A
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с по крайней мере умеренным риском ишемических событий ^e и без высокого риска кровотечений ^d (варианты см. в табл. 9) [289, 296, 297, 307].	IIb	A
Антиагрегантная терапия после ЧКВ у пациентов с ХКС и синусовым ритмом		
Аспирин 75-100 мг ежедневно рекомендуется после стентирования [284].	I	A
Клопидогрел 75 мг ежедневно после соответствующей нагрузочной дозы (например, 600 мг или >5 дней поддерживающей терапии) в дополнение к аспирину, рекомендуется в течение 6 мес. после коронарного стентирования, независимо от типа стента, если только более короткая продолжительность (1-3 мес.) не показана из-за риска возникновения опасных для жизни кровотечений [284].	I	A
Назначение клопидогрела 75 мг ежедневно после соответствующей нагрузочной дозы (например, 600 мг или >5 дней поддерживающей терапии) должно быть рассмотрено в течение 3 мес. у пациентов с более высоким риском угрожающего жизни кровотечения [284].	IIa	A
Клопидогрел 75 мг ежедневно после соответствующей нагрузочной дозы (например, 600 мг или >5 дней поддерживающей терапии) может быть рассмотрено в течение 1 мес. у пациентов с очень высоким риском угрожающего жизни кровотечения [284].	IIb	C
Прасугрел или тикагрелор могут быть рассмотрены, по крайней мере в качестве начальной терапии, в определенных ситуациях планового стентирования с высоким риском (например, субоптимальной установкой стента или другими характеристиками процедуры, связанным с высоким риском тромбоза стента, сложное стентирование ствола ЛКА или многососудистое стентирование) или, если ДАТТ не может использоваться из-за непереносимости аспирина.	IIb	C
Анти тромботическая терапия у пациентов с ХКС и ФП		
При назначении ПОАК пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему НОАК ^f , их применение предпочтительнее чем прием АВК [299-301, 308-311].	I	A
Длительная терапия ПОАК (НОАК или АВК со временем нахождения в терапевтическом диапазоне >70%) рекомендуется пациентам с ФП и баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ^g ≥2 у мужчин и ≥3 у женщин [299].	I	A
Длительная терапия ПОАК (НОАК или АВК со временем нахождения в терапевтическом диапазоне >70%) должна быть рассмотрена у пациентов с ФП и баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ^g 1 у мужчин и 2 у женщин [299].	IIa	B
Аспирин 75-100 мг ежедневно (или клопидогрел 75 мг ежедневно) может быть рассмотрена в дополнение к длительной терапии ПОАК у пациентов с ФП, ИМ в анамнезе и с высоким риском рецидивирующих ишемических событий ^c , не имеющих высокого риска кровотечений ^d [295, 297, 299].	IIb	B

Антитромботическая терапия у пациентов после ЧКВ с ФП или другим показанием к применению ПОАК		
Пациентам, проходящим процедуру ЧКВ, рекомендуется перипроцедурно назначать аспирин и клопидогрел.	I	C
Пациентам, которым показано назначение НОАК, рекомендуется предпочтительное назначение НОАК вместо АВК при отсутствии противопоказаний (апиксабан 5 мг 2 раза/сут., дабигатран 150 мг 2 раза/сут., эдоксабан 60 мг 1 раз/сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз/сут.) ^f в сочетании с антиагрегантной терапией [300, 301, 308, 310, 311].	I	A
Когда используется ривароксабан, и опасения по поводу высокого риска ^d кровотечений преобладают над рисками тромбоза стента ^h или ишемического инсульта ^a должно быть предпочтительное рассмотрение назначения ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз/сут., а не ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут. на время сопутствующей одиночной или ДАТТ [300, 301, 308, 310].	Ila	B
Когда используется дабигатран и опасения по поводу высокого риска ^d кровотечения преобладают над рисками тромбоза стента ^h или ишемического инсульта ^a , должно быть предпочтительное применение дозы дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза/сут. на время сопутствующей одиночной или ДАТТ [300, 301, 308].	Ila	B
После неосложненного ЧКВ должна быть рассмотрена возможность раннего прекращения (≤1 нед.) приема аспирина и продолжения двойной терапии с помощью ПОАК и клопидогрела, если риск тромбоза стента ^h низкий или если риск кровотечения преобладает над риском тромбоза стента ^h независимо от типа используемого стента [301, 308-310].	Ila	B
Тройная терапия аспирином, клопидогрелом и ПОАК в течение ≥1 мес. должна быть рассмотрена, когда риск тромбоза ^h стента превышает риск кровотечения, с общей продолжительностью (≤6 мес.) определенной в соответствии с оценкой этих рисков и четко указанной при выписке пациента из клиники.	Ila	C
У пациентов с показаниями к АВК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом дозы АВК должно быть тщательное регулирование с целевым МНО в диапазоне 2,0-2,5 и со временем пребывания в терапевтическом диапазоне >70% [300, 301, 308-310].	Ila	B
Двойная терапия с помощью ПОАК и тикагрелора или прасургрела может быть рассмотрена как альтернатива тройной терапии с ОА, аспирином и клопидогрелом у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента ^h , независимо от типа используемого стента.	IIb	C
Использование тикагрелора или прасургрела не рекомендуется в рамках тройной антитромботической терапии аспирином и ПОАК.	III	C
Использование ингибиторов протонной помпы		
Одновременный прием ингибитора протонной помпы рекомендуется пациентам, получающим монотерапию аспирином, ДАТТ или монотерапию ПОАК, у которых имеется высокий риск желудочно-кишечных кровотечений [284].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — диффузная многососудистая КБС по крайней мере с одним из следующих параметров: СД, требующий лекарственной терапии, рецидивирующий ИМ, АПА или ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м², ^d — анамнез внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта, анамнез других внутричерепных патологий, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери, другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, преклонный возраст или старческая хрупкость, почечная недостаточность, требующая диализа или СКФ <15 мл/мин/1,73 м², ^e — по крайней мере одно из перечисленного: мультисосудистая/диффузная КБС, СД, требующий лекарственной терапии, рецидивирующий ИМ, АПА, ХСН или ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м², ^f — см. краткое описание показаний для снижения доз или противопоказаний для каждого НОАК у пациентов с ХБП, массой тела <60 кг, возрастом от 75 до 80 лет и/или взаимодействием с другими лекарствами, ^g — застойная СН, АГ, возраст ≥75 лет (2 балла), СД, предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака/эмболия (2 балла), сосудистое заболевание (КБС подтвержденная при визуализации или ангиографии [312], перенесенный ИМ, АПА, или атеросклеротическая бляшка аорты), возраст 65-74 лет и женский пол, ^h — риск тромбоза стента включает в себя (i) риск возникновения тромбоза и (ii) риск смерти в случае возникновения тромбоза стента, оба из которых связаны с анатомическими, процедурными и клиническими характеристиками. Факторы риска для пациентов с ХКС включают стентирование ствола ЛКА, проксимального отдела ПНА или последней оставшейся открытой артерии; неоптимальное разветвление стента; длина стента >60 мм; СД; ХБП; бифуркационное стентирование двумя стентами; лечение хронической полной окклюзии; и предыдущий тромбоз стента на адекватной антитромботической терапии.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АВК — антагонист витамина К, АПА — атеросклероз периферических артерий, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛКА — левая коронарная артерия, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — пероральный антикоагулянт, не являющийся антагонистом витамина К, ОА — оральные коагулянты, ПОАК — пероральный антикоагулянт, СД — сахарный диабет, СКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронический коронарный синдром, ХСН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CHA₂DS₂-VASc — сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥75 (*2), СД, инсульт (*2) — сосудистые заболевания, возраст 65-74 и пол (женщина).

3.3.3. Статины и другие гиполипидемические препараты

Дислипидемия должна корректироваться в соответствии с существующими рекомендациями, как с помощью фармакологических препаратов, так и модификацией образа жизни [315]. Пациенты с подтвержденной КБС рассматриваются как имеющие очень высокий риск ССС и лечение статинами должно быть предусмотрено независимо от уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Цель лечения — снизить уровень ЛНП до <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) или, по крайней мере, снизить его на 50%, если исходный уровень ЛНП составляет <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл), у пациентов, у которых в течение 2 лет прои-

зошло второе сосудистое событие, не обязательно того же типа, что и первое событие, принимающих максимально переносимую терапию статинами.

Было продемонстрировано, что, когда этот уровень не может быть достигнут, добавление эзетимиба снижает уровень холестерина и риск ССС у пациентов после ОКС и у пациентов с СД [316] без дальнейшего влияния на смертность [317]. В дополнение к физическим упражнениям, диете и контролю веса, которые должны быть рекомендованы всем пациентам, пищевые добавки, включая фитостеролы, могут в меньшей степени снижать ХС-ЛНП, но не было показано, что они при этом улучшают клинические

Таблица 9

Варианты ДАТТ в сочетании с аспирином 75-100 мг/сут. у пациентов с высоким^а или умеренным^б риском ишемических событий и не имеющих высокого риска кровотечений^с

Лекарственный препарат	Доза	Показания	С осторожностью	Рекомендации
Клопидогрел	75 мг/сут.	У пациентов, перенесших ИМ ДААТ в течение 1 года		289, 290
Прасугрел	10 мг или 5 мг в сут. если масса тела <60 кг или возраст >75 лет	У пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ, ДААТ в течение 1 года	Возраст >75 лет	289, 290, 313
Ривароксабан	2,5 мг 2 раза/сут.	У пациентов, перенесших ИМ >1 год, или многососудистая КБС	Клиренс креатинина 15-29 мл/мин	297
Тикагрелор	60 мг 2 раза/сут.	У пациентов, перенесших ИМ ДААТ в течение 1 года		291-293, 307, 314

Примечания: варианты лечения представлены в алфавитном порядке.

^а — высокий риск ишемических событий определяется при диффузной мультисосудистой КБС, по крайней мере с одним из следующих факторов: СД, требующий лекарственной терапии, рецидивирующий ИМ, АПА или ХБП с рСКФ 15-59 мл/мин/1,73 м²; ^б — умеренно повышенный риск ишемических событий определяется при наличии, по крайней мере, одного из следующих факторов: многососудистая/диффузная КБС, СД, требующий лекарственной терапии, рецидивирующий ИМ, АПА, ХСН или ХБП с рСКФ 15-59 мл/мин/1,73 м²; ^с — высокий риск кровотечения определяется при наличии анамнеза внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта, анамнеза по другой внутричерепной патологии, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери, другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, преклонный возраст или старческая хрупкость, или почечная недостаточность, требующая диализа или с СКФ <15 мл/мин/1,73 м².

Сокращения: АПА — атеросклероз периферических артерий, ДААТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КБС — коронарная болезнь сердца, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

исходы [318]. Они также используются у пациентов с непереносимостью статинов, которые входят в группу повышенного риска ССС [319]. Исследования, опубликованные с 2015г, продемонстрировали, что ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) (эволюмаб [320] и алирокумаб [321-323]) очень эффективны для снижения уровня холестерина, стабильно снижая уровень ХС-ЛНП до ≤1,3 ммоль/л (50 мг/дл). В исследованиях эти препараты продемонстрировали снижение ССС и главным образом ишемических событий, практически не влияя на смертность [324]. Очень низкий уровень холестерина хорошо переносится и связан с меньшим количеством ССС [325], но высокая стоимость ингибиторов PCSK9 и поэтому их недоступность для многих систем здравоохранения [326], а также отсутствие данных по безопасности при долгосрочном применении, ограничивают их применение вплоть до настоящего времени. Аферез ХС-ЛНП и новые препараты, такие как мипомерсен и ломитапид, нуждаются в дальнейших исследованиях.

Было показано, что у пациентов, подвергающихся ЧКВ, высокие дозы аторвастатина снижают частоту пери-процедурных осложнений как у пациентов, не получавших до этого статинов, так и у пациентов, находившихся на терапии статинами [327].

3.3.4. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

ИАПФ могут снижать смертность, ИМ, инсульт и ХСН у пациентов с дисфункцией ЛЖ [328-330], наличием сосудистых заболеваний в анамнезе [331-

333], и высоким риском СД [334]. Рекомендуется рассматривать назначение иАПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина 2 типа (БРА2) в случаях непереносимости) для лечения пациентов с ХКС с сопутствующей АГ, ФВ ЛЖ ≤40%, СД или ХБП, если это не противопоказано (например, тяжелая почечная недостаточность, гиперкалиемия и т.д.). Однако не все исследования показали, что иАПФ снижают смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ, инсульт или ХСН у пациентов с атеросклерозом и без нарушений функции ЛЖ [331, 332, 335]. Метаанализ, включающий 24 исследования и 61961 пациента, показал, что у пациентов с ХКС без ХСН ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) снижали ССС и смертность только при сравнении с плацебо, но не при сравнении с активным контролем [336]. Следовательно, терапия иАПФ у пациентов с ХКС без ХСН или высоким ССР как правило, не рекомендуется, если не требуется для достижения целевых показателей АД.

Неприлизин является эндогенным ферментом, который разрушает вазоактивные пептиды, такие как брадикинин и натрийуретические пептиды. Фармакологическое ингибирование неприлизина повышает уровни этих пептидов, усиливая диурез, натрийурез, миокардиальное расслабление и антиремоделирование миокарда, а также снижает секрецию ренина и альдостерона. Первым в классе является LCZ696, который сочетает в себе валсартан и сакубитрил (ингибитор неприлизина) в одной таблетке. У симптомных пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ ≤35%), несмотря на оптимальное лечение иАПФ, ББ и антагонистами ми-

нералокортикоидных рецепторов (АМКР), сакубитрил/валсартан рекомендуется в качестве замены иАПФ для дальнейшего снижения риска госпитализации и смерти от ХСН у амбулаторных больных [337].

Блокада альдостерона спиронолактоном или эпалереноном рекомендуется для пациентов после ИМ, которые уже получают терапевтические дозы иАПФ и ББ, имеют ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а также имеют СД или ХСН [338, 339]. Следует соблюдать осторожность при применении АМКР у пациентов с нарушением функции почек (расчетная СКФ (рСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с уровнем калия в сыворотке крови $\geq 5,0$ ммоль/л [340].

Рекомендации по предотвращению ССС II

Липидснижающая терапия	Класс ^a	Уровень ^b
Статины рекомендуются всем пациентам с ХКС ^c [341, 342].	I	A
Если целевые уровни ^c для конкретного пациента с не достигаются на максимально переносимой дозе статинов, то рекомендуется их комбинация с эзетимибом [317, 320].	I	B
Для пациентов с очень высоким риском, которые не достигли целевых уровней ^c на терапии максимальной переносимыми дозами статина и эзетимиба, рекомендуется их комбинация с ингибитором PCSK9 [320, 323].	I	A
ИАПФ		
ИАПФ (или БРА2) рекомендуются, если у пациента есть сопутствующая патология (например, ХСН, АГ или СД) [328-330].	I	A
ИАПФ должны быть рассмотрены у пациентов с ХКС с очень высоким риском ССС [331, 332, 335, 336].	IIa	A
Другие лекарства		
ББ рекомендуются пациентам с дисфункцией ЛЖ или систолической ХСН [211, 212, 214].	I	A
У пациентов с предшествующим ИМнST должно быть рассмотрено длительное пероральное лечение ББ [213, 220-222, 225, 343].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — целевые уровни указаны в Рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза по дислипидемиям [315].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-блокаторы, БРА2 — блокатор рецепторов ангиотензина 2 типа, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМнST — ИМ с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ХКС — хронический коронарный синдром, ССС — сердечно-сосудистые события, ХСН — сердечная недостаточность, PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин-кексин типа 9.

3.3.5. Заместительная гормональная терапия

Результаты крупных РКИ показали, что заместительная гормональная терапия не дает положительного прогностического эффекта и увеличивает риск ССЗ у женщин в возрасте > 60 лет [344].

3.4. Реваскуляризация

У пациентов с ХКС оптимальная медикаментозная терапия является ключом к уменьшению симпто-

мов, остановке прогрессирования атеросклероза и предотвращению атеротромботических событий. Реваскуляризация миокарда играет важную роль в терапии ХКС, но всегда в качестве дополнения к основной медикаментозной терапии, не вытесняя ее. Двумя целями реваскуляризации являются облегчение симптомов у пациентов со стенокардией и/или улучшение прогноза заболевания.

В предыдущих Рекомендациях говорилось о применении реваскуляризации в основном у симптомных пациентов с ХКС, получающих оптимальную медикаментозную терапию и/или у тех, кому реваскуляризация может улучшить прогноз [88]. Согласно этим рекомендациям, реваскуляризация у пациентов со стенокардией и имеющих значительный стеноз чаще была терапией второй линии после того, как медикаментозная терапия оказывалась недостаточной. Тем не менее, стенокардия приводит к ухудшению КЖ, снижению толерантности к физическим нагрузкам, депрессии, повторным госпитализациям и повторным амбулаторным обращениям, с ухудшением клинических исходов заболевания [345, 346].

Реваскуляризация с помощью ЧКВ или КШ может эффективно облегчить симптомы стенокардии, уменьшить использование антиангинальных препаратов и улучшить переносимость физических нагрузок и КЖ по сравнению со стратегией использования только медикаментозной терапии. В исследовании FAME 2 реваскуляризация улучшала КЖ и уменьшала применение антиангинальных средств и связанных с ними побочных эффектов [347]. В исследовании ORBITA, в котором применялась процедура sham (имитация стентирования в группе контроля), не было обнаружено значимого улучшения переносимости нагрузок у пациентов с ЧКВ [262]. Исследование подтверждает важность эффекта плацебо и предупреждают нас о подводных камнях при интерпретации конечных точек исследований при отсутствии групп контроля и “ослепления” в исследованиях. Тем не менее, результаты исследования ORBITA не могут быть абсолютно точными из-за ограниченного размера выборки, кратковременного периода наблюдения и его недостаточной мощности для оценки достижения клинических конечных точек.

Реваскуляризация с помощью ЧКВ или КШ также направлена на эффективное устранение ишемии миокарда и ее неблагоприятных клинических проявлений у пациентов со значительным коронарным стенозом, а также для снижения риска серьезных острых ССС, включая ИМ и сердечно-сосудистую смерть. Многочисленные метаанализы, сравнивающие стратегию ЧКВ с начальной медикаментозной терапией у пациентов с ХКС, показали отсутствие [348, 349] или небольшое [104, 350, 351] преимущество инвазивной стратегии в выживаемости или наступлении ИМ. В связи с этим в предыдущих Рекомендациях

были определены конкретные подгруппы пациентов (на основе анатомии коронарного русла, функции ЛЖ, ФР и т.д.), у которых реваскуляризация может улучшить прогноз, что указывает на то, что в других группах этого может и не быть [88].

Метаанализ проведенный Windecker et al., показал постепенное снижение смертности и ИМ при реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией у пациентов с ХКС, когда реваскуляризация проводилась с помощью КШ или стентов с лекар-

ственным покрытием нового поколения (DES), в отличие от баллонной ангиопластики, имплантации голометаллических стентов или стентов DES более раннего поколения [351]. Данные, представленные в 2018г, указывают на потенциально более лучший прогноз при применении реваскуляризации. 5-летнее наблюдение в рамках исследования FAME 2 подтвердило устойчивую клиническую пользу у пациентов, перенесших ЧКВ, специально направленное на вызывающие ишемию стенозы (т.е. ФРК <0,80),

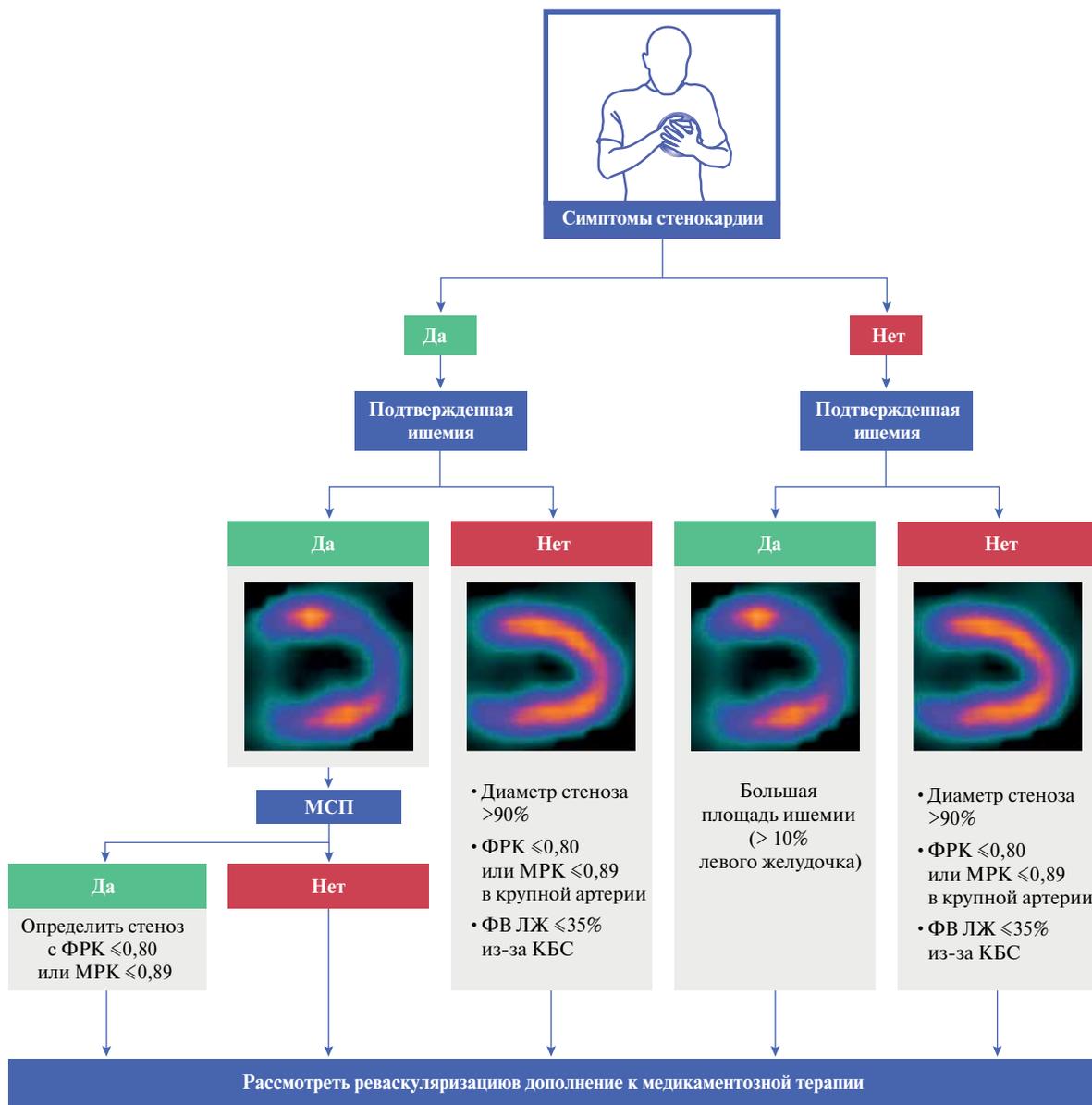


Рис. 9. Схема принятия решений для пациентов, при проведенной коронарной ангиографии.

Примечание: решение о реваскуляризации путем чрескожного коронарного вмешательства или шунтирования коронарной артерии основаны на клинических проявлениях (симптомы присутствуют или отсутствуют) и предшествующей документально подтвержденной ишемии (присутствует или отсутствует). При отсутствии предшествующей подтвержденной ишемии показания к реваскуляризации зависят от инвазивной оценки тяжести стеноза или прогностической оценки. Пациенты без симптомов и ишемии включают в себя кандидатов для транскатетерной имплантации аортального клапана, клапанных и других операций на сердце.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, МРК — моментальный резерв кровотока, МСП — многососудистое поражение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФРК — фракционный резерв кровотока.

при одновременной оптимальной медикаментозной терапии по сравнению с одной только медикаментозной терапией, что вызывало значительно более низкую частоту срочной реваскуляризации (отношение рисков 0,27, 95% ДИ 0,18-0,41) и более низкую частоту спонтанного ИМ (отношение рисков 0,62, 95% ДИ 0,39-0,99) [347]. В отличие от некоторых более ранних мета-анализов, эти данные были подтверждены в исследовании, включавшем 2400 пациентов, каждый из которых подвергся инвазивному вмешательству, демонстрируя значительное снижение сердечной смерти и ИМ после наблюдения в течение 33 мес. после ЧКВ под контролем ФРК в сравнении с медикаментозной терапией (отношение рисков 0,74, 95% ДИ 0,56-0,989; $P=0,041$) [352]. Новые данные поддерживают менее строгие показания для реваскуляризации при ХКС в дополнении к анатомическим особенностям КА (например, поражение левой КА) или выраженной ишемии ($>10\%$), в тех случаях, когда ЧКВ ограничено стенозами крупных сосудов, вызывающих значительный градиент внутрикоронарного давления. На рисунке 9 представлен практический подход к показаниям для реваскуляризации при ХКС в соответствии с наличием или отсутствием симптомов, а также наличием ишемии, подтвержденной неинвазивными методами. Однако индивидуальное соотношение риска и пользы должно оцениваться всегда, а реваскуляризация рассматривается только в том случае, если ее ожидаемая выгода перевешивает ее потенциальный риск. Кроме того, ключевым является совместное принятие решения с учетом полной предоставленной пациенту информации о предполагаемых преимуществах и недостатках обеих стратегий, в т.ч. информации о ДАТТ и связанными с ней рисками кровотечений в случае реваскуляризации с помощью ЧКВ. Для определения наилучшего выбора между методами реваскуляризации (ЧКВ или КШ) для каждого конкретного пациента можно воспользоваться Рекомендациями ESC 2018 по реваскуляризации миокарда [88].

4. Пациенты с недавно возникшей сердечной недостаточностью или снижением функции левого желудочка

КБС является наиболее распространенной причиной СН в Европе и большинство данных, подтверждающих рекомендации по лечению, основаны на исследованиях, проведенных у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Патофизиологические изменения приводят к систолической дисфункции из-за повреждения миокарда и ишемии, и у большинства пациентов с симптомной СН снижается ФВ ($<40\%$), хотя пациенты с ХКС могут также иметь симптомную ХСН и сохраненную ФВ ($\geq 50\%$). Пациенты с симптомной ХСН должны получать лечение в соответствии с Рекомендациями ESC по СН 2016 [340].

Опрос пациента должен включать оценку симптомов, предполагающих наличие ХСН, в частности, снижение толерантности к физической нагрузке и одышку при ходьбе. Должны быть указаны основные события в анамнезе, связанные с КБС, включая ИМ и реваскуляризацию, а также ССЗ, требующие лечения, такие как ФП, АГ, клапанная дисфункция, а также не сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, такие как ХБП, СД, анемия или онкологические заболевания. Медикаментозная терапия, приверженность и переносимость лечения также должны быть учтены.

При *физикальном обследовании* необходимо оценивать состояние питания пациента, его биологический возраст и когнитивные способности. Клинические признаки включают ЧСС, сердечный ритм, АД, шумы, связанные с аортальным стенозом или митральной недостаточностью, признаки застоя в малом круге кровообращения с хрипами в нижних отделах легких, признаки системных застойных явлений с отеками, гепатомегалией, повышением давления в яремной вене или плевральным выпотом.

На *ЭКГ* оценивается информация о ЧСС и ритме, экстрасистолии, признаках ишемии, патологических зубцах Q, гипертрофии, нарушениях проводимости и блокаде ножек пучка Гиса.

Также проводят *ЭхоКГ* с доплеровским исследованием для выявления ишемической кардиомиопатии с СН со сниженной ФВ, СН с промежуточной ФВ или СН с сохраненной ФВ, очаговой или диффузной дисфункцией ЛЖ или систолической дисфункцией правого желудочка, наличия диастолической дисфункции, гипертрофии, а также для оценки объемов камер сердца, клапанной функции и легочной гипертензии. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки позволяет обнаружить признаки легочной гипертензии, интерстициального отека, инфильтрации или плеврального выпота. Коронарную ангиографию (или МСКТ-коронарографию) следует выполнить для выявления наличия и степени КБС и потребности в реваскуляризации миокарда [52, 53].

Лабораторные исследования должны включать определение уровня натрийуретического пептида для исключения СН. При наличии ХСН этот показатель поможет оценить тяжесть СН [25, 49]. Для выявления почечной недостаточности, гипонатриемии или гиперкалиемии, особенно в начале и во время титрации доз лекарств следует регулярно контролировать функцию почек и электролиты сыворотки крови.

Ведение пациентов с симптомной СН требует адекватной диуретической терапии преимущественно петлевыми диуретиками для уменьшения признаков и симптомов системного застоя и застоя в легких. Ингибиторы РАС (иАПФ, БРА, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина) и адренерги-

ческой нервной системы (ББ) показаны для всех пациентов с ХСН [340]. При сохранении симптомов также показаны АМКР. Титрация доз этих препаратов должна быть постепенной, чтобы избежать симптомной систолической гипотензии, почечной недостаточности или гиперкалиемии.

Пациентам, у которых остается симптомная систолическая дисфункция ЛЖ и выявлены желудочковые аритмии или блокада ножек пучка Гиса, можно применить сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) и/или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Такие устройства могут обеспечить облегчение симптомов, снижение заболеваемости и увеличение выживаемости [353-356]. Пациенты с ХСН и декомпенсацией на фоне предсердных или желудочковых аритмий должны получать лечение в соответствии с действующим Рекомендациям. Пациентам с ХСН и гемодинамически значимыми аортальным стенозом или митральной недостаточностью может потребоваться чрескожное или хирургическое вмешательство.

Реваскуляризация миокарда должна рассматриваться у подходящих пациентов с ХСН на основании симптомов, коронарной анатомии и ФР. Успешная реваскуляризация у пациентов с ХСН в связи с ишемической кардиомиопатией может улучшить дисфункцию ЛЖ и прогноз путем снижения ишемии из-за гибернирующего миокарда. Настоятельно рекомендуется сотрудничество с междисциплинарной командой по СН, если это возможно [348, 357, 358].

Общие рекомендации по ведению пациентов с ХКС и симптомной СН в связи ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункции ЛЖ

Рекомендации по лекарственной терапии	Класс ^a	Уровень ^b
Диуретики рекомендуются для симптомных пациентов и имеющих признаки легочного или системного застоя для облегчения симптомов сердечной недостаточности [359, 360].	I	B
ББ рекомендуются в качестве важнейших компонентов лечения благодаря их эффективности как для облегчения стенокардии, так и для снижения заболеваемости и смертности при ХСН [214, 361-367].	I	A
ИАПФ рекомендуются пациентам с симптомной ХСН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ после ИМ для улучшения симптомов, снижения заболеваемости и смертности [333, 368].	I	A
БРА2 рекомендуются в качестве альтернативы пациентам с сохраняющимися симптомами, которые не переносят иАПФ или ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [337, 369].	I	B
АМКР рекомендуется пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на адекватное лечение иАПФ и ББ для уменьшения заболеваемости и смертности [360, 370].	I	A

Пероральные короткодействующие или чрескожные нитраты должны быть рассмотрены для эффективного антиангинального лечения, безопасного при ХСН [371].	Ila	A
Ивабрадин должен быть рассмотрен у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС в покое >70 уд./мин для снижения заболеваемости и смертности, у которых сохраняются симптомы ХСН, несмотря на адекватное лечение ББ, иАПФ и АМКР [238, 372, 373].	Ila	B
Амлодипин может быть рассмотрен у пациентов с ХСН для облегчения стенокардии, при непереносимости ББ и безопасен при ХСН [374, 375].	IIb	B
Устройства, сопутствующих заболевания и реваскуляризация		
У пациентов с ХСН и брадикардией с высокой степенью атриовентрикулярной блокады, которым требуется стимуляция, рекомендуется СРТ с кардиостимулятором, а не правожелудочковая стимуляция [353].	I	A
ИКД рекомендуется пациентам с доказанной желудочковой аритмией, гемодинамической нестабильностью (вторичная профилактика), а также пациентам с симптомной ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин [354, 376-382].	I	A
СРТ рекомендуется пациентам с симптомной ХСН и синусовым ритмом с QRS >150 мс и морфологией QRS комплекса по типу БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [355, 356, 383-392].	I	A
СРТ рекомендуется пациентам с симптомами ХСН с синусовым ритмом с продолжительностью QRS 130-149 мс и морфологией QRS комплекса по типу БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [355, 356, 383-392].	I	B
Рекомендуется комплексная оценка ФР и наблюдение, включая лечение основных сопутствующих заболеваний, таких как АГ, гиперлипидемия, СД, анемия и ожирение, а также отказ от курения и изменение образа жизни [393-396].	I	A
Реваскуляризация миокарда рекомендуется при сохранении стенокардии, несмотря на лечение антиангинальными препаратами [348, 357, 397].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокаторы, БРА2 — блокатор рецепторов ангиотензина 2 типа, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — факторы риска, ХКС — хронический коронарный синдром, ХСН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

5. Пациенты, имеющие длительный диагноз “хронический коронарный синдром”

Пациентам с длительно существующим диагнозом ХКС требуется лечение и наблюдение в течение всей жизни (рис. 10). Клиническое течение ХКС может протекать доброкачественно в течение некоторого

времени. Тем не менее, у пациентов с ХКС могут развиваться различные сердечно-сосудистые осложнения или другие проявления, некоторые из них имеют непосредственное отношение к КБС и могут определять прогноз основного заболевания. Риск

осложнений может возникнуть у бессимптомных пациентов и поэтому оценка статуса риска применима к симптомным и бессимптомным пациентам.

Может быть рассмотрена периодическая оценка индивидуального риска пациента (рис. 10). Имеются

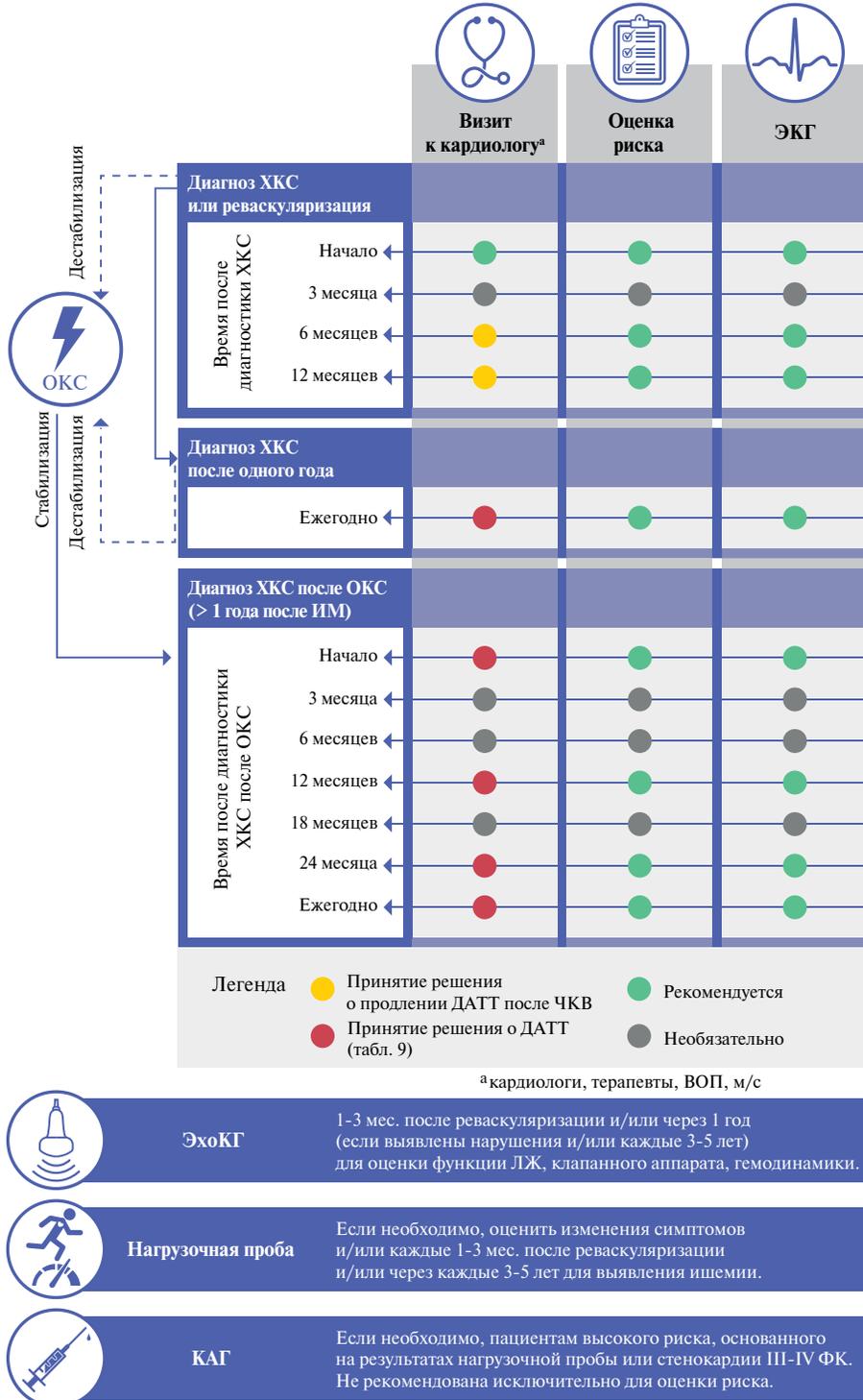


Рис. 10. Алгоритм амбулаторного ведения пациентов с ХКС.

Примечание: частота последующего наблюдения может различаться в зависимости от клинического состояния.

Сокращения: ДААТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ФК — функциональный класс, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

шкалы с клиническими показателями для предсказания исходов у пациентов с ХКС. Более того, если клинические показатели будут дополнены биомаркерами, то оценка по шкале риска может быть более точной. В 2017г была разработана и валидирована модель оценки риска на основе биомаркеров для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХКС [398].

5.1. Пациенты со стабильными симптомами <1 года после острого коронарного синдрома или пациенты с недавней реваскуляризацией

После реваскуляризации и/или после стабилизации ОКС (<1 года) пациенты нуждаются в более внимательном контроле, поскольку они находятся в группе высокого риска осложнений и у них бывают изменения в лекарственном лечении [45]. Поэтому, рекомендуется по крайней мере два посещения врача в первый год. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ до процедуры реваскуляризации или после ОКС повторная оценка функции ЛЖ должна проводиться через 8-12 нед. после вмешательства. Функция сердца может улучшиться благодаря таким механизмам, как восстановление после оглушения миокарда или гибернации, и может стабилизироваться при реваскуляризации [52, 53]. В то же время, функция миокарда может ухудшиться на фоне сопутствующих ССЗ (клапанные заболевания, инфекционный или воспалительный процесс, аритмии и т.д.). В таких случаях повреждающие факторы должны выявлены и вылечены. Аналогично, неинвазивная оценка миокарда после реваскуляризации может рассматриваться для исключения или подтверждения резидуальной ишемии в качестве референсной точки для последующей оценки в динамике.

5.2. Пациенты >1 года после первоначального диагноза или реваскуляризации

Для оценки риска у пациента необходимо ежегодное обследование сердечно-сосудистой системы (кардиолог, врач общей практики или медсестра), даже если пациент не имеет симптомов. Рекомендуется оценивать общее клиническое состояние пациента, приверженность к терапии, а также профиль риска (по шкалам). Лабораторные исследования (липидный профиль, функция почек, общий анализ крови и, возможно, биомаркеры) должны проводиться каждые 2 года [45]. Пациентам с ухудшением профиля риска может понадобиться более интенсивная терапия или диагностические мероприятия, хотя стратегия управления терапией на основе оценки риска еще не доказала улучшение исходов заболевания.

При каждом посещении должна быть проведена регистрация ЭКГ в 12 отведениях для оценки ритма и ЧСС, выявления безболевого ишемии и ИМ, откло-

нения параметров ЭКГ (PR, QRS и интервал QT). Это может быть полезным для оценки функции ЛЖ (диастолической и систолической), клапанного аппарата и размеров сердца у пациентов с бессимптомным течением каждые 3-5 лет [52, 53]. В случае необъяснимого снижения систолической функции ЛЖ, особенно его локальной сократимости рекомендовано проведение визуализации анатомии КА. Также может быть полезно проводить неинвазивную диагностику безболевого ишемии у пациента с бессимптомным течением каждые 3-5 лет, предпочтительно с применением методик стресс-визуализации. МСКТ-коронарография позволяет получить морфологическую визуализацию, но ограниченную информацию, касающуюся ишемии, и не должна использоваться для наблюдения за пациентами с установленной КБС. Тем не менее, МСКТ-коронарография может быть использована для отдельных случаев, таких как определение проходимости шунтов КА.

Следует периодически оценивать липидный профиль и гликемию, чтобы контролировать эффективность лечения, а у пациентов без СД для выявления новых случаев СД. Нет никаких доказательств в поддержку рекомендаций по частоте оценки этих ФР, но считается, что проводить эти исследования лучше ежегодно.

В нескольких исследованиях было показано, что повышенные маркеры воспаления, особенно высокочувствительный С-реактивный белок, также связаны с повышенным риском развития ССС у пациентов с/без КБС [25], хотя надежность связей была поставлена под сомнение из-за разницы в докладе и публикации [399]. Кроме того, в качестве предикторов исхода рассматриваются фактор фон Виллебранда, интерлейкин-6 и N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид [25]. Другие доступные параметры, такие как ЧСС, гемоглобин и уровень лейкоцитов могут быть полезными для оценки прогноза у пациентов с ХКС [400].

Оценка риска, основанная на параметрах большего количества биомаркеров, позволяет получить лучший результат, чем при использовании отдельных параметров. Шкала оценки, включающая высокочувствительный С-реактивный белок, белок теплового шока-70 и продукты деградации фибрина значительно улучшили С-статистику и индекс ре-классификации по сравнению с базовой моделью, использующей клинические данные [401]. Аналогичные результаты были получены при комбинации высокочувствительного сердечного тропонина Т, N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида и ХС-ЛНП [398]. Несколько исследований показали, что генетические шкалы риска улучшают прогнозирование по сравнению с традиционными ФР в общей популяции [402, 403] и прогнозирование повторных событий в популяции с явным ХКС [404-407]. Хотя существует

дополнительная прогностическая ценность в использовании нескольких индивидуальных и агрегированных биомаркеров, в настоящее время нет никаких доказательств того, что рутинное использование подобных оценочных шкал приводит к улучшению ведения пациентов. Тем не менее, эти измерения могут играть роль у некоторых пациентов (например, при проверке гемостатических нарушений у пациентов с предыдущим ИМ без обычных ФР или отягощенным наследственным анамнезом по КБС).

Пациенты с явными симптомами ОКС должны быть незамедлительно направлены на диагностику и лечение в соответствии с текущими Рекомендациями. Пациентам с неявными симптомами рекомендуется тест со стресс-визуализацией [408], а при его недоступности может использоваться как альтернатива стресс-ЭКГ при наличии подходящей для интерпретации ЭКГ. У пациентов с тяжелой стенокардией и клинически явным высоким риском рекомендуется прямое направление на КАГ с физиологической оценкой гемодинамически значимого стеноза (например, моментальный резерв кровотока (МРК) или ФРК). Точно так же КАГ рекомендуется пациентам с признаками значимой ишемии миокарда, полученными при неинвазивном тестировании.

Рекомендации для пациентов с длительно существующим диагнозом ХКС

Рекомендации для бессимптомных пациентов	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется периодически посещать специалиста по ССЗ для повторной оценки возможных изменений риска пациентов, влекущих за собой клиническую оценку коррекции образа жизни, приверженности достижения целевых показателей ФР, возникновению коморбидных заболеваний, которые могут повлиять на лечение и исходы.	I	C
У пациентов с незначительными или отсутствующими симптомами, получающими лечение, у которых неинвазивная стратификация риска указывает на высокий риск и для которых реваскуляризация рассматривается для улучшения прогноза, рекомендуется КАГ (при необходимости с определением ФРК).	I	C
МСКТ-коронарография не рекомендуется в качестве рутинного теста для длительного наблюдения за пациентами с доказанной КБС.	III	C
Отдельная КАГ не рекомендуется для стратификации риска.	III	C
Для симптомных пациентов		
Пересмотр диагноза КБС рекомендуется пациентам с ухудшением систолической функции ЛЖ, которое нельзя объяснить обратимой причиной (например, длительно существующая тахикардия или инфаркт).	I	C
Стратификация риска рекомендуется пациентам с новыми или прогрессирующими симптомами, предпочтительно с использованием теста стресс-визуализации или стресс-ЭКГ (в качестве альтернативы) [408].	I	B

Рекомендуется экстренно направлять пациентов со значительным ухудшением симптомов для их оценки.	I	C
КАГ (с ФРК/МРК при необходимости) рекомендуется для стратификации риска у пациентов с выраженной КБС, особенно при рефрактерности симптомов к лечению или наличии клинически высокого риска.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРК — моментальный резерв кровотока, МСКТ-коронарография — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма.

6. Стенокардия без обструкции коронарных артерий

В клинической практике часто отмечается несоответствие между анатомией кровеносных сосудов, наличием симптомов и результатами неинвазивных тестов [13]. Эти пациенты заслуживают внимания, т.к. стенокардия и отсутствие обструкции связаны с повышенным риском неблагоприятных клинических событий [14]. Низкая диагностическая значимость КАГ может быть объяснена наличием: (i) умеренно- или средне- выраженных стенозов или диффузным сужением КА с недооценкой их функциональной значимости; (ii) микроциркуляторными нарушениями, которые не удастся выявить с помощью КАГ; и (iii) динамических стенозов эпикардиальных артерий, вызванных коронарным спазмом или миокардиальными мостиками, которые не выявляются при МСКТ-коронарографии или КАГ. Измерение внутрикоронарного давления показано пациентам первой группы. Пациенты со стенокардией и/или ишемией миокарда с коронарным стенозом и с неишемическими показателями ФРК или МРК могут быть также расценены как имеющие необструктивное поражение эпикардиальных артерий.

Наличие четко выраженных симптомов стенокардии и положительных инвазивных тестов у пациентов без обструкции эпикардиальных артерий (по данным КАГ) должно навести на мысль о необструктивной причине ишемии. Довольно часто, и в основном при наличии симптомов, пациенты со стенокардией и без обструкции КА подвергаются многократным диагностическим тестам, включая повторные коронарные МСКТ-коронарографии или КАГ, которые увеличивают расходы здравоохранения [409]. Поскольку диагностика микроциркуляторных или вазомоторных коронарных нарушений часто не выполняется, окончательный диагноз устанавливается редко. Вследствие этого, нередко у пациентов развиваются тревожность и депрессия [410, 411]. Использование структурированного, системного подхода для выявления нарушений микроциркуляции и вазомоторных нарушений у пациентов с необструктивной КБС улучшает диагностику [412, 413]. Кроме того, РКИ,

представленное в 2018г показало, что у пациентов с необструктивной КБС лечение, основанное на результатах внутрикоронарного тестирования (ФРК, микроциркуляторное сопротивление, ацетилхолиновый тест), привело к значимому уменьшению симптомов стенокардии в сравнении со стандартным лечением [414].

6.1. Микрососудистая стенокардия

Пациенты с микрососудистой стенокардией обычно имеют стенокардию, связанную с физической нагрузкой, а также признаки ишемии по данным неинвазивных тестов и отсутствие стенозов, либо наличие стенозов легкой или средней степени тяжести (40–60%) по результатам МСКТ-коронарографии или КАГ, которые считаются функционально несущественными [415]. Учитывая сходство симптомов стенокардии, микрососудистое происхождение стенокардии обычно подозревают после исключения стенозирования эпикардиальных артерий во время диагностического обследования пациентов с подозрением на ишемию миокарда. У пациентов с микрососудистой стенокардией региональная аномалия движения стенок ЛЖ редко проявляется во время физической нагрузки или стресса [412, 416]. У некоторых пациентов также может быть смешанный характер стенокардии с приступами в покое, особенно связанными с воздействием холода.

Вторичная микрососудистая стенокардия при отсутствии эпикардиальной обструкции может возникнуть в результате заболеваний, сопровождающихся гипертрофией ЛЖ (гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз и гипертоническая болезнь сердца) или воспалением (например, миокардит или васкулит) [417].

6.1.1. Стратификация риска

Наличие микроциркуляторной дисфункции у пациентов с ХКС характеризуется более неблагоприятным прогнозом, чем предполагалось ранее. Последние полученные данные основаны на наблюдении за пациентами, у которых нарушения в микроциркуляции были объективно задокументированы с помощью инвазивных или неинвазивных методов [418, 423].

Микроциркуляторная дисфункция предшествует развитию эпикардиальных поражений, особенно у женщин [419] и связана с неблагоприятным исходом. Пациенты с СД без обструкции эпикардиальных артерий с аномальным коронарным резервом кровотока (КРК) имели такой же плохой долгосрочный прогноз, как и пациенты с обструкцией эпикардиальных сосудов [421]. У пациентов с незначимыми коронарными стенозами по данным ФРК, наличие аномального КРК было связано с большим числом событий при длительном наблюдении [418, 422, 423],

особенно когда индекс микроциркуляторной резистентности был также изменен [422].

6.1.2. Диагностика

Микрососудистый генез стенокардии следует рассматривать у пациентов с четко выраженной стенокардией, положительными неинвазивными функциональными тестами и нормальными или незначительно стенозированными КА по данным КАГ или МСКТ-коронарографии. Одной из проблем при проведении комплексной оценки микроциркуляторной функции является раздельное изучение двух основных механизмов дисфункции: нарушение микроциркуляторной проводимости и нарушение регуляции артериол [422, 426]. Определение, какой из двух путей наиболее важен, имеет решающее значение при назначении лечения для уменьшения симптомов [414].

Нарушение микроциркуляторной проводимости может быть диагностировано при измерении КРК или минимального микроциркуляторного сопротивления (обратная проводимость). КРК может быть измерен неинвазивно с помощью трансторакальной доплер-ЭхоКГ (визуализация потока в левой передней нисходящей КА) [427], МРТ сердца (миокардиальный перфузионный индекс) [428, 430] или ПЭТ [431]. Микроциркуляторное сопротивление можно измерить при катетеризации КА, комбинируя внутрикоронарное давление с данными, основанными на термодилуции (для расчета индекса микроциркуляторного сопротивления) или доплеровской скорости потока (для расчета гиперемического микрососудистого сопротивления) [432, 433]. И внутрикоронарная термодилуция, и доплеровское исследование позволяют рассчитать КРК. Индекс микроциркуляторного сопротивления ≥ 25 ед. или КРК $< 2,0$ являются критерием нарушения микроциркуляторной функции [414]. КРК и индекс микроциркуляторного сопротивления обычно измеряются с использованием внутривенных вазодилататоров, таких как аденозин или регаденозон.

Напротив, диагноз *артериолярной дисрегуляции* требует оценки эндотелиальной функции в коронарной микроциркуляции путем селективной интракоронарной инфузии ацетилхолина (см. раздел 6.5). При наличии дисфункции эндотелия сосудов или нарушения функции гладкомышечных клеток ацетилхолин (эндотелий зависимый вазодилататор, который также воздействует непосредственно на клетки гладких мышц) вызывает парадоксальную артериолярную вазоконстрикцию [434]. Таким образом, у пациентов с микрососудистой стенокардией и дисрегуляцией артериол провокация ацетилхолином может спровоцировать микрососудистый спазм. Такая реакция артериол на ацетилхолин вызывает симптомы стенокардии с появлением или отсут-

ствием соответствующих ишемических изменений на ЭКГ, а также снижение скорости коронарного кровотока, выявленное при доплеровском измерении. Тонметрия периферического пульса во время реактивной гиперемии также может выявить системную дисфункцию эндотелия у пациентов с стенокардией и необструктивной КБС [435].

6.1.3. Лечение

Лечение микрососудистой стенокардии должно быть направлено на доминирующий механизм микроциркуляторной дисфункции. У пациентов с аномальным КРК <2,0 или индексом микроциркуляторного сопротивления ≥ 25 ед. и негативным ацетилхолиновым провокационным тестом показаны ББ, иАПФ и статины, изменение образа жизни и снижение веса [436, 437]. Пациентов с изменениями на ЭКГ и стенокардией в ответ на применение ацетилхолина, но без выраженной эпикардиальной вазоконстрикции (это предполагает наличие микрососудистого спазма) можно лечить как пациентов с вазоспастической стенокардией. Эффективность индивидуально подобранного лечения была изучена в исследовании CorMiCa, в котором 151 рандомизированный пациент был стратифицирован в группу медикаментозного лечения (на основании полученных результатов КРК, индекса микроциркуляторной резистентности и теста с ацетилхолином) в сравнении с группой стандартного лечения (включая фиктивную интервенционную диагностическую процедуру). Через 1 год наблюдалась значимая разница в баллах стенокардии в пользу пациентов, стратифицированных в группу медикаментозной терапии [414].

Исследования у пациентов с подозрением на микроваскулярную стенокардию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Измерение резерва коронарного кровотока и/или микроциркуляторного сопротивления должно быть рассмотрено у пациентов с сохраняющимися симптомами, у которых КА ангиографически не изменены, либо имеются умеренные стенозы с сохраненным МРК/ФРК [412, 413].	IIa	B
Внутрикоронарное введение ацетилхолина с мониторингом ЭКГ во время ангиографии для оценки микрососудистого вазоспазма может быть рассмотрено, если КА ангиографически не изменены, либо имеют умеренные стенозы с сохраненным МРК/ФРК [412, 438-440].	IIb	B
Трансторакальная доплерография ПНА, МРТ и ПЭТ могут быть рассмотрены для неинвазивной оценки коронарного резерва кровотока [430-432, 441].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КА — коронарные артерии, МРК — моментальный резерв кровотока, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма.

6.2. Вазоспастическая стенокардия

Вазоспастическая стенокардия должна быть заподозрена у пациентов с симптомами стенокардии, возникающими преимущественно в покое, с сохраненной толерантностью к нагрузкам. Вероятность вазоспастической стенокардии увеличивается, когда приступы имеют циркадный характер с преобладанием эпизодов в ночное время и в ранние утренние часы. Пациенты с вазоспастической стенокардией (за исключением курящих) моложе, имеют меньшее число факторов ССР, чем пациенты со стабильной стенокардией [442]. Коронарный вазоспазм также следует подозревать у пациентов с наличием коронарного стента и стенокардией напряжения [443, 444].

6.2.1. Диагностика

Диагноз вазоспастической стенокардии основан на выявлении транзиторных ишемических изменений сегмента ST во время приступа стенокардии (обычно в покое). Пациенты со стенокардией Принцметала представляют собой особую подгруппу, у которых стенокардия покоя сопровождается транзиторной элевацией сегмента ST [442, 445]. Эти изменения на ЭКГ коррелируют с окклюзией проксимального отдела артерии и диффузной дистальной субокклюзией эпикардиальных артерий. Поскольку большинство приступов вазоспастической стенокардии являются непродолжительными, выявление изменений на ЭКГ является сложной задачей. Пациентам, у которых подозревается вазоспастическая стенокардия предпочтительно проводить амбулаторный мониторинг ЭКГ с регистрацией в 12 отведениях. Элевация сегмента ST при нормальном сердечном ритме подтверждает вероятность ишемии миокарда, обусловленной спазмом. Для выявления транзиторных изменений сегмента ST у этих пациентов может потребоваться длительный холтеровский мониторинг ЭКГ (>1 нед.). Амбулаторное мониторирование ЭКГ также может быть проведено для оценки результатов медикаментозной терапии и частоты эпизодов вазоспазма.

У пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию и подтвержденными изменениями на ЭКГ показана МСКТ-коронарография или КАГ для исключения фиксированного коронарного стеноза. Ангиографическое подтверждение коронарного спазма требует проведения провокационного коронарного теста в катетеризационной лаборатории. Учитывая низкую чувствительность гипервентиляции и холодового прессорного теста, предпочтительными провокационными тестами во время КАГ являются внутрикоронарное введение ацетилхолина или эргоновина [442]. Оба фармакологических средства безопасны при условии, что они селективно вводятся в левую или правую КА и спровоцирован-

ный спазм легко контролируется внутривенным введением нитратов. У небольшого числа пациентов во время провокационного теста может возникнуть желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков или брадиаритмия (3,2 и 2,7%, соответственно), аналогично тому, что возникает во время спонтанных спазмов (7%) [446]. Внутривенное введение эргонолина при неинвазивных тестах не рекомендуется из-за риска возникновения длительного спазма в нескольких артериях, который сложно контролировать и спазм может быть фатальным [447].

Провокационный тест на наличие коронарного спазма считается положительным, если он вызывает: (i) симптомы стенокардии, (ii) ишемические изменения на ЭКГ и (iii) выраженную вазоконстрикцию эпикардиальной артерии. При отсутствии всех трех компонентов тест считается сомнительным [442]. Возникновение приступа стенокардии в ответ на введение ацетилхолина при отсутствии ангиографически выраженного спазма с наличием или без сопутствующих изменений сегмента ST может указывать на микрососудистый спазм, что часто наблюдается у пациентов с микрососудистой стенокардией [445].

6.2.2. Лечение

У пациентов с эпикардиальными или микроциркуляторными вазомоторными нарушениями, в дополнение к контролю факторов ССР и изменению образа жизни, препаратами выбора являются БКК и НПД [437, 445]. Нифедипин эффективен в уменьшении коронарного спазма, связанного с имплантацией стента [444].

Рекомендации для проведения исследований у пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется запись ЭКГ, по возможности, во время приступа стенокардии.	I	C
Рекомендуется КАГ или МСКТ-коронарография для выявления коронарного атеросклероза у пациентов с типичными приступами стенокардии покоя и изменениями сегмента ST, которые купируются нитратами и/или БКК.	I	C
Проведение амбулаторного мониторинга сегмента ST должно быть рассмотрено для выявления отклонения сегмента ST при отсутствии увеличения частоты сердечных сокращений.	IIa	C
Проведение внутривенного провокационного теста для выявления локализации и вида спазма должно быть рассмотрено у пациентов с нормальными артериями и необструктивными изменениями на КАГ и клинической картиной коронарного спазма [412, 414, 438-440].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, КАГ — коронароангиография, МСКТ-коронарография — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ЭКГ — электрокардиограмма.

7. Скрининг коронарной болезни сердца у бессимптомных пациентов

Часто с целью снижения высокого бремени коронарных смертей у бессимптомных взрослых пациентов в качестве скрининговых исследований проводятся многочисленные измерения факторов и маркеров риска, а также стресс-тесты. В Европейских Рекомендациях по профилактике ССЗ 2016г эти вопросы подробно рассмотрены [15]. Эти рекомендации были адаптированы для настоящих клинических Рекомендаций.

В целом, рекомендуется использовать такие системы оценки рисков, как шкала SCORE (рис. 6). Пациенты с семейным анамнезом ранней КБС должны быть обследованы на семейную гиперхолестеринемию. У отдельных пациентов полезную информацию о риске атеросклероза можно получить при подсчете коронарного кальция, лодыжечно-плечевого индекса и ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий, но рутинное использование биомаркеров или других тестов визуализации для КБС не рекомендуется. Новые биомаркеры имеют дополнительную прогностическую ценность по сравнению с классическими [448], но явное улучшение значимости все еще незначительно (7-18%) по сравнению, например, с показателем коронарного кальция, у которого явное улучшение значимости составляет 66% [449].

Дальнейшее неинвазивное или инвазивное тестирование должно проводиться только у пациентов с высоким риском событий. Данных о том, как контролировать состояние бессимптомных пациентов, имеющих положительные результаты при проведении тестирования, в этих Рекомендациях нет. Однако принципы стратификации риска, описанные выше для симптомных пациентов, также применимы к этим пациентам [450]. Важно помнить, что данные, демонстрирующие улучшение прогноза после соответствующего ведения на основе новых биомаркеров, все еще отсутствуют.

Важно отметить, что пациенты со злокачественными новообразованиями и получающие лечение по поводу них или пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и системная красная волчанка, нуждаются в более интенсивном скрининге риска, консультации и лечении [451-454].

Лица, чья профессия связана с общественной безопасностью (например, пилоты самолетов, водители грузовиков или автобусов) или профессиональные спортсмены высокого уровня, обычно проходят периодическое тестирование для оценки физической работоспособности и оценки возможных сердечных заболеваний, включая КБС. Хотя данных для обоснования такого подхода недостаточно, эти оценки могут

быть сделаны по медицинским соображениям. Порог для выполнения теста визуализации у таких лиц может быть ниже, чем у среднего пациента. В против-

ном случае к этим лицам применяются те же исследования, которые обсуждались выше для других бессимптомных лиц.

Рекомендации по скринингу КБС у бессимптомных пациентов

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Оценка общего риска с использованием шкалы SCORE, рекомендуется для бессимптомных пациентов >40 лет без признаков ССЗ, СД, ХБП или семейной гиперхолестеринемии.	I	C
Изучение семейного анамнеза ранних ССЗ (определяемые как фатальное или нефатальное событие, ССЗ или/и установленный диагноз ССЗ у родственников первой степени мужского пола до 55 лет или родственников женского пола до 65 лет) рекомендуется для оценки ССР.	I	C
Всем лицам в возрасте <50 лет с семейным анамнезом раннего ССЗ у родственников первой степени (<55 лет у мужчин или <65 лет у женщин) или семейной гиперхолестеринемии рекомендуется провести оценку по клинической шкале [455, 456].	I	B
Оценка показателя коронарного кальция с помощью компьютерной томографии может быть рассмотрена как модификатор риска ^с при оценке риска ССЗ у бессимптомных пациентов [449, 457].	IIb	B
Обнаружение атеросклеротической бляшки при проведении УЗИ сонных артерий может быть рассмотрено как модификатор риска ^с в оценке риска ССЗ у бессимптомных пациентов [458].	IIb	B
ЛПИ может быть рассмотрено как модификатор риска ^с при оценке риска ССЗ [459].	IIb	B
У бессимптомных взрослых высокого риска (с СД, семейным анамнезом КБС или когда предыдущие тесты по оценке риска предполагают высокий риск КБС) для оценки ССР могут быть рассмотрены функциональная визуализация или МСКТ-коронарография.	IIb	C
У бессимптомных взрослых (в т. ч. малоподвижных взрослых, рассматривающих возможность начала активной программы упражнений) для оценки ССР может быть рассмотрено проведение ЭКГ с нагрузкой, особенно когда внимание уделяется не-ЭКГ маркерам, а таким как переносимость физической нагрузки.	IIb	C
Ультразвуковое определение толщины интима/медия сонных артерий для оценки риска ССЗ не рекомендуется [460].	III	A
У бессимптомных взрослых низкого риска без СД не показано проведение МСКТ-ангиографии или функциональной визуализации ишемии для дальнейшей диагностики.	III	C
Рутинная оценка циркулирующих биомаркеров с целью стратификации ССР риска не рекомендуется [448, 449, 461, 462].	III	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — лучше классифицировать пациентов на группы низкого или высокого риска.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиограмма, SCORE — систематическая оценка коронарного риска.

8. Хронические коронарные синдромы в различных состояниях

8.1. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

8.1.1. Артериальная гипертензия

АГ является наиболее распространенным фактором ССР и тесно связана с ХКС. Пороговые значения для определения АГ приведены в таблице 10. Снижение АД может значительно снизить основные ССР, в т.ч. КБС. Данные мета-анализа подтверждают, что на каждые 10 мм рт.ст. снижение систолического АД, риск КБС может быть снижен на 17% [463]. Более низкие целевые значения АД (офисное АД <130 мм рт.ст.) были связаны с благоприятными исходами и одобрены клиническими Рекомендациями для лечения АГ ESC/ESH 2018 [464]. Пациентов с АГ и ХКС рекомендуется лечить до достижения целевого уровня офисного АД 130/80 мм рт.ст., поскольку повышенный уровень систолического АД ≥140 мм рт.ст. и диастолического АД ≥80 мм рт.ст., а также снижение систолического АД <120 мм рт.ст. и диастолического АД <70 мм рт.ст. связаны с повышенным риском [465, 466] (табл. 10). Существует ли феномен J-кривой у пациентов с КБС после реваскуляриза-

ции, остается неясным. У пациентов с АГ и КБС ББ и блокаторы РАС могут улучшить исходы после ИМ [467]. У пациентов с симптомной стенокардией предпочтительными компонентами медикаментозного лечения являются ББ и БКК. Комбинация иАПФ и БРА2 не рекомендуется для лечения АГ из-за увеличения почечных побочных явлений без положительного влияния на результат [468, 469].

Таблица 10

Пороговые значения АД для определения АГ при различных методах измерения АД [470-472]

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Офисное АД	>140	и/или	>90
>80 лет	>160	и/или	>90
Амбулаторное АД			
Дневные часы (или бодрствование)	>135	и/или	>85
Ночные часы (или сон)	>120	и/или	>70
24 ч	>130	и/или	>80
Домашнее АД	>135	и/или	>85

Сокращение: АД — артериальное давление.

Рекомендации по лечению АГ при ХКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется контролировать офисное АД до целевых значений: систолическое АД 120-130 мм рт.ст. в целом и систолическое АД 130-140 мм рт.ст. у пожилых пациентов (в возрасте >65 лет) [463-467, 470-472].	I	A
Пациентам с АГ и недавним ИМ рекомендуются ББ и блокаторы РАС [467].	I	A
Пациентам с симптомной стенокардией рекомендуются ББ и/или БКК [467].	I	A
Комбинация иАПФ и БРА2 не рекомендуется [468, 469].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ББ — бета-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА2 — блокатор рецепторов ангиотензина 2 типа, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, РАС — ренин-ангиотензиновая система.

8.1.2. КБС (включая запланированную транскатетерную имплантацию аортального клапана)

Для оценки КБС перед операцией на клапане или при планировании чрескожного клапанного вмешательства рекомендуется коронарография с целью выявления потребности в реваскуляризации. МСКТ-коронарография может быть рассмотрена у пациентов с низким риском КБС, а также в тех случаях, когда коронарная ангиография технически невозможна или связана с увеличением риска. Сочетание ЧКВ и транскатетерной имплантации аортального клапана представляется возможным и безопасным, но для получения точных рекомендаций требуется больше данных [473, 474]. Рутинное использование стресс-тестирования для выявления КБС у пациентов с тяжелой симптомной болезнью клапанов не рекомендуется из-за низкой диагностической ценности и потенциального риска. Стресс-тестирование с дозированной физической нагрузкой у пациентов с пороком сердца возможно более безопасно и может быть полезно для выявления симптомов у бессимптомных пациентов или у пациентов с сомнительными симптомами [475].

Рекомендации по лечению клапанных заболеваний при ХКС [476]

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
КАГ рекомендуется перед операцией на клапане и при следующих случаях: ССЗ, предполагаемая ишемия миокарда, систолическая дисфункция ЛЖ, у мужчин >40 лет и женщин в постменопаузе или при наличии одного или более ФР.	I	C
КАГ рекомендуется при оценке среднетяжелой и тяжелой функциональной митральной регургитации.	I	C
МСКТ-коронарография должна быть рассмотрена как альтернатива КАГ перед клапанным вмешательством у пациентов с тяжелой клапанной болезнью сердца и низкой вероятностью КБС.	IIa	C

При проведении транскатетерной имплантации аортального клапана пациентам с проксимальным стенозом КА в диаметре >70 должно быть рассмотрено применение ЧКВ.	IIa	C
При тяжелой клапанной болезни сердца для выявления КБС не должно использоваться рутинное стресс-тестирование из-за низкой диагностической возможности и потенциального риска.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КА — коронарные артерии, КАГ — коронарная ангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

8.1.3. После пересадки сердца

Последующее наблюдение и оценка после пересадки сердца требует специфических знаний. Трансплантационная КБС в значительной степени является иммунологическим феноменом и остается значимой причиной заболеваемости и смертности [477]. Для выявления трансплантационной КБС рекомендуется ежегодная КАГ, которая должна проводиться в течение 5 лет после трансплантации. Далее, если не обнаружены существенные отклонения, КАГ может выполняться 1 раз в 2 года. Внутрисосудистое УЗИ может быть полезно для оценки васкулопатии сердечного аллотрансплантата и стабильности атеросклеротических бляшек [478]. Лечение КБС у реципиентов включает фармакотерапию и реваскуляризацию. ЧКВ в пересаженном сердце в настоящее время является стандартным методом лечения [479].

8.2. Некардиальные сопутствующие заболевания

8.2.1. Злокачественные новообразования

Распространенность КБС у пациентов с онкологическими заболеваниями увеличивается [451, 452] вследствие побочных эффектов терапии (лучевая терапия грудной клетки/средостения, кардиотоксические химиопрепараты или иммунотерапия), а также вследствие улучшения результатов расширенной терапии у пожилых людей. Лечение КБС у пациентов с активным раком связана с определенными сложностями для клиницистов, поскольку принятие решения о лечении должно быть предметом индивидуального обсуждения и основано на продолжительности жизни, дополнительных сопутствующих состояниях, таких как тромбоцитопения, повышенная склонность к тромбозам и кровотечениям, а также потенциальные взаимодействия между лекарственными средствами, используемыми в лечении ХКС и противоопухолевыми препаратами. Астенизированным онкологическим пациентам рекомендованы наименее инвазивные методы реваскуляризации. Дополнительная информация представлена в позиции ESC по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности [480].

Рекомендации по ведению пациентов со злокачественными новообразованиями в активной стадии при ХКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Решения о лечении должны основываться на ожидаемой продолжительности жизни, дополнительных сопутствующих заболеваниях, таких как тромбоцитопения, повышенная склонность к тромбозу и потенциальные взаимодействия между противоопухолевыми препаратами и лекарственными средствами, используемыми в лечении ХКС.	I	C
При показании к реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженными симптомами с активным раком и выраженной хрупкостью рекомендуются наименее инвазивные процедуры.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ХКС — хронический коронарный синдром.

8.2.2. Сахарный диабет

При СД имеется двукратное повышение риска развития КБС [482] и, соответственно, для профилактики ССЗ рекомендован контроль ФР. У больных СД целевой уровень систолического АД должно быть ≤130 мм рт.ст., но не <120 мм рт.ст., а диастолическое АД <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст. [482]. Антигипертензивная терапия должна начинаться с комбинации блокаторов РАС с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиками. ИАПФ более эффективно по сравнению с другими классами лекарственных препаратов уменьшают альбуминурию и предотвращают появление или прогрессирование диабетической нефропатии [482]. Пациенты с СД и КБС относятся к группе очень высокого риска, следовательно, уровень ХС-ЛНП должен быть снижен до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижен более чем на 50%, если исходный уровень ХС-ЛНП составляет от 1,8 до 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл) [15]. Для большинства пациентов с СД и КБС рекомендуется целевой уровень НbA_{1c} <7% (<53 ммоль/л) [483, 484]. Крупные исследования безопасности новых сахароснижающих препаратов, а именно ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, продемонстрировали значительное снижение ССС. Показания к их клиническому применению описаны в Рекомендациях по сахарному диабету, преддиабету и ССЗ 2019 ESC/Европейской ассоциации по изучению СД [16].

Для выявления нарушений проводимости, гипертрофии ЛЖ и аритмий рекомендуется регистрация ЭКГ в 12 отведениях. Значительная распространенность КБС и высокая сердечно-сосудистая смертность могут указывать на полезность рутинного скрининга КБС (со стресс-визуализацией или МСКТ-коронарографией) у бессимптомных пациентов с СД.

Однако убедительных данных об улучшении исходов пока не получено. Таким образом, рутинное применение МСКТ-коронарографии у бессимптомных пациентов с СД не рекомендуется.

Рекомендации для ведения пациентов с СД при ХКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с КБС и СД рекомендуется контроль ФР (АД, ХС-ЛНП и НbA _{1c}) до целевых показателей [482-484].	I	A
У бессимптомных больных с СД рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ для выявления нарушений проводимости, ФП и безболевого ИМ.	I	C
Пациентам с СД и ХКС рекомендуется применение иАПФ для профилактики событий [482].	I	B
Пациентам с СД и ССЗ рекомендуется применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина ^c [485-487].	I	A
Пациентам с СД и ССЗ рекомендуется применение агонистов глюкагоноподобного рецептора пептида-1 (лираглутида или семаглутида) ^c [488-490].	I	A
У бессимптомных взрослых пациентов (возраст >40 лет) с сопутствующим СД может быть рассмотрена функциональная визуализация или МСКТ-коронарография для углубленной оценки сердечно-сосудистого риска [491-492].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — алгоритм лечения доступен в Рекомендациях по сахарному диабету, преддиабету и ССЗ 2019 ESC/Европейской ассоциации по изучению СД [16].

Сокращения: АД — артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, КБС — коронарная болезнь сердца, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХКС — хронический коронарный синдром, ЭКГ — электрокардиограмма, НbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

8.2.3. Хроническая болезнь почек

КБС широко распространена у пациентов с ХБП, и все большее число пациентов, нуждающихся в ЧКВ, имеют сопутствующую ХБП [493]. Снижение СКФ сопровождается линейным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности [494]. Медикаментозное лечение ФР (липиды, АД и гликемия) может улучшить прогноз. При обследовании больных с ХБП с подозрением на обструктивную КБС особое внимание следует обратить на то, что стенокардия у них встречается реже, а безболевого ишемия миокарда чаще [495]. Кроме того, неинвазивные стресс-тесты у пациентов с ХБП менее точны [496]. Использование йодированных рентген-контрастных препаратов должно быть сведено к минимуму с целью предотвращения дальнейшего ухудшения функции почек. Решения относительно методов диагностики и лечения должны приниматься соответствующим образом. Интересно, что пациенты с ХБП реже получают инвазивное лечение для лечения КБС по сравнению

с теми, у кого ее нет, однако имеются преимущества инвазивного лечения [497]. Реваскуляризация у пациентов с ХБП включает КШ и ЧКВ. Результаты мета-анализа подтверждают, что КШ ассоциируется с более высоким краткосрочным риском смерти, инсульта и повторной реваскуляризации, в то время как ЧКВ с установкой DES ассоциируется с более высоким долгосрочным риском повторной реваскуляризации [498, 499]. Данные о пациентах на гемодиализе очень ограничены, что затрудняет обобщение рекомендаций по лечению.

Рекомендации при ХКС с ХБП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется контролировать ФР до целевых значений [500-502].	I	A
Рекомендуется обращать особое внимание на выбор доз лекарств с почечной экскрецией, применяемых для лечения ХКС.	I	C
Рекомендуется ограничить применение йодированных контрастных веществ у пациентов с выраженной ХБП для предотвращения дальнейшего повреждения почек [503, 504].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронический коронарный синдром.

8.2.4. Пациенты пожилого возраста

Старение предрасполагает пациентов к высокой частоте возникновения и распространенности КБС, как у мужчин, так и у женщин. Пожилые пациенты (>75 лет) имеют наибольший риск смертности и заболеваемости, связанный с ХКС, который еще больше увеличивается из-за высокой распространенности сопутствующих заболеваний (АГ, СД, ХБП и т.д.) [505]. Хотя число пожилых пациентов с КБС увеличивается, эта категория пациентов обычно недостаточно лечится, недостаточно диагностируется и недостаточно представлена в клинических исследованиях. У пожилых пациентов часто имеются атипичные симптомы, которые могут задержать постановку правильного диагноза. Лечение ХКС у пожилых людей осложняется более высокой склонностью к осложнениям, таких как кровотечение, почечная недостаточность и неврологические нарушения, которые требуют особого внимания как при консервативном лечении, так и инвазивных вмешательствах. При выборе инвазивной стратегии для уменьшения числа осложнений в месте пункции рекомендуется использовать по возможности радиальный доступ [506, 507]. Использование DES, по сравнению с голометаллическими стентами, в сочетании с короткой продолжительностью ДАТТ у пожилых пациентов связано с более значимой безопасностью и эффективностью [508, 509].

Рекомендации для пожилых пациентов с ХКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пожилых пациентов рекомендуется уделить особое внимание к побочным эффектам лекарств, их непереносимости и передозировке.	I	C
У пожилых пациентов рекомендуется применение стентов с лекарственным покрытием [508, 509].	I	A
Лучевой доступ рекомендуется пожилым людям для уменьшения риска кровотечений в месте доступа [506, 507].	I	B
Диагностику и реваскуляризацию рекомендуется проводить, основываясь на симптомах, выраженности ишемии, хрупкости, ожидаемой продолжительности жизни, и сопутствующих заболеваниях.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

8.3. Пол

Женщины в сердечно-сосудистых исследованиях представлены не так широко как мужчины и составляют <30% исследуемых групп [510]. Эта особенность в подборе пациентов приводит к пробелу в доказательствах, поскольку РКИ по признаку пола отсутствуют и большинство данных извлекаются из мета-анализов и *post hoc* анализов у пациентов с ОКС. Различия в проявлении симптомов, информативности диагностических тестов при КБС и другие факторы, которые приводят к затруднениям в постановке диагноза, своевременному лечению женщин с ишемией миокарда по сравнению с мужчинами, могут способствовать получению худших результатов [511-514]. Пока недостаточно ясно, есть ли истинные половые различия в смертности после ишемии миокарда или же они обусловлены пожилым возрастом или более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний у женщин. Стало очевидным, что различия в смертности, связанные с полом, особенно очевидны у более молодых пациентов, как правило, в возрасте <60 лет [511, 512, 515]. Причины этого возрастного неравенства в смертности остаются неясными. У женщин лечение, как правило, проводится менее агрессивно, чем у мужчин [515]. Однако характеристики пациентов и методы лечения не полностью учитывают половые различия в исходах, даже после ЧКВ [512]. Рекомендуется, чтобы женщины с симптомами ишемии миокарда подвергались тщательному исследованию, поскольку клинические симптомы могут быть нетипичными. Диагностическая точность нагрузочных проб с ЭКГ у женщин ниже, чем у мужчин, что частично связано с функциональным состоянием, не позволяющим некоторым женщинам достичь адекватной нагрузки. Стресс-ЭхоКГ или добутаминовый стресс тест являются точными неинвазивными методами для выявления обструктивной КБС и оценке риска у женщин с подозрением на ХКС [516]. Как у женщин, так и у мужчин было

получено улучшение показателей смертности при использовании DES [517-519]. Снижение смертности было одинаковым среди женщин и мужчин, при этом гендерные различия по исходам не отличались [512]. Женщины, особенно пожилые, имеют большее число осложнений после КШ и могут иметь более высокий риск смертности [520, 521]. Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не снижает риск развития КБС (см. раздел 3.3.5.) и поэтому не рекомендована для первичной и вторичной профилактики [344, 522, 523].

Рекомендации пациентов с половыми различиями с ХКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не рекомендована для снижения риска.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

8.4. Пациенты с рефрактерной к лечению стенокардией

Рефрактерной считается стенокардия с длительным сохранением симптомов (в течение >3 мес.) из-за выраженной обратимой ишемии при наличии обструктивной КБС, которая не может контролироваться массивной медикаментозной терапией с применением препаратов второй и третьей линии, шунтированием или стентированием, включая ЧКВ при хронической тотальной окклюзии. Распространенность рефрактерной стенокардии растет из-за прогрессирования КБС, наличия нескольких сопутствующих заболеваний и старения населения. У больных рефрактерной стенокардией КЖ низкое, с частыми госпитализациями и высоким уровнем расходов. Число потенциальных вариантов лечения увеличивается, но вероятность их применения на основе безопасности и эффективности варьирует от маловероятных (трансмокардиальный лазер) до перспективных. РКИ с конечными точками, такими как тяжесть

и частота стенокардии, а также КЖ, очевидно, необходимы, наряду с показателями безопасности. Для подтверждения эффективности лечения желательны исследования с дизайном sham-control (имитация вмешательства), поскольку эффект плацебо является значительным и составляет часть терапевтического эффекта. Пациенты с рефрактерной стенокардией лучше всего лечатся в специализированных “клиниках стенокардии” мультидисциплинарными командами, имеющими опыт в выборе наиболее подходящего терапевтического подхода у отдельного пациента на основе точной диагностики механизмов болевого синдрома. После исчерпания традиционных противоишемических мероприятий (за счет увеличения доставки и/или снижения потребления кислорода) новые методы лечения могут быть ранжированы по механизму действия: стимулирование коллатералей, трансмуральное перераспределение кровотока и нейромодуляция синдрома кардиальной боли (табл. 11).

Исследования STARTSTIM и RENEW (Efficacy and Safety of Targeted Intramyocardial Delivery of Auto CD34+ Stem Cells for Improving Exercise Capacity in Subjects With Refractory Angina; Эффективность и безопасность таргетной интрамиокардиальной доставки аутологичных стволовых клеток CD34+ для улучшения физической работоспособности у субъектов с рефрактерной стенокардией) были недостаточными из-за их преждевременного прекращения. Следует отметить, что общий анализ 304 пациентов, включенных в три двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с применением клеточной терапии, среди которых было исследование RENEW, продемонстрировал, что активное лечение аутологичными гемопоэтическими клетками оказало значимое влияние на время нагрузки и частоту возникновения стенокардии [528].

На основе положительных результатов двух РКИ, проведенных в небольших группах пациентов, при-

Таблица 11

Возможные варианты лечения рефрактерной стенокардии и суммарные данные исследований

Терапия	Вид терапии	РКИ	Группа контроля	Количество пациентов
Наружная контрпульсация	Усиленная наружная контрпульсация	MUST [524]	Имитация	139
Экстракорпоральная ударная волна	Низкоэнергетическая экстракорпоральная ударная волна	Нет	Нет	-
Констрикция коронарного синуса	Редюсер	COSIRA [525]	Имитация	104
Нейромодуляция	Стимуляция спинного мозга	STARTSTIM [526]	Нет	68
	Чрескожная электрическая нервная стимуляция	Нет	Нет	-
	Подкожная электрическая нервная стимуляция	Нет	Нет	-
	Симпатэктомия	Denby et al. [527]	Плацебо	65
Генная терапия	Аденовирусный фактор роста фибробластов 5	Нет	Нет	-
Аутологичная клеточная терапия	Мононуклеарные гемопоэтические клетки предшественники костного мозга	RENEW [528]	Плацебо	112

Сокращение: РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

менение усиленной наружной контрпульсации и редюсера коронарного синуса считаются альтернативными вариантами лечения пациентов с рефрактерной стенокардией после исчерпания всех вариантов медикаментозной терапии и механической реваскуляризации. Контролируемое сужение коронарного синуса с имплантацией устройства, увеличивающего давление в коронарном синусе, приводит к улучшению перфузии зоны кровоснабжения левой передней нисходящей КА.

Общий доложенный опыт работы со всеми новыми терапевтическими вариантами остается ограниченным как в отношении числа пролеченных пациентов, так и в отношении продолжительности наблюдения. Необходимы более крупные РКИ для определения роли каждого метода лечения для конкретных подгрупп пациентов для снижения числа лиц без ответа на лечение (нон-респондеров) и определения пользы вне потенциального эффекта плацебо.

Рекомендации по вариантам лечения рефрактерной стенокардии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Усиленная наружная контрпульсация может быть рассмотрена для уменьшения симптомов у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [524].	IIb	B
Редюсер для сужения коронарного синуса может быть рассмотрен для уменьшения симптомов тяжелой стенокардии, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [525].	IIb	B
Стимуляция спинного мозга может быть рассмотрена для уменьшения симптомов и улучшения КЖ у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [526].	IIb	B
Трансмиокардиальная реваскуляризация не рекомендуется пациентам с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [529].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: КЖ — качество жизни.

9. Ключевые положения

(1) Тщательная оценка анамнеза пациента, включая характеристику симптомов стенокардии, оценку ФР и проявлений ССЗ, а также надлежащее физическое обследование и базовое тестирование имеют решающее значение для диагностики и лечения ХКС.

(2) Если обструктивная КБС не может быть исключена на основе клинической оценки, для исключения или установления диагноза ХКС может использоваться либо неинвазивная функциональная визуализация, либо анатомическая визуализация с использованием МСКТ-коронарографии.

зация, либо анатомическая визуализация с использованием МСКТ-коронарографии.

(3) Выбор первоначального неинвазивного диагностического теста основывается на наличии претестовой вероятности, возможности теста в доказательстве или исключении обструктивной КБС, характеристиках пациента, локальной возможности и доступности теста.

(4) Для принятия решений о реваскуляризации необходимо учитывать, как анатомическую, так и функциональную характеристику КА. Для оценки ишемии миокарда с ангиографически доказанным стенозом (за исключением стеноза очень высокой степени (>90%) требуется неинвазивная, либо инвазивная функциональная оценка.

(5) Оценка степени риска способствует выявлению пациентов с ХКС с высоким риском событий, которые имеют прогностические преимущества от реваскуляризации. Стратификация риска включает в себя оценку функции ЛЖ.

(6) Пациенты с высоким риском событий должны пройти инвазивное исследование для рассмотрения возможности проведения реваскуляризации, даже при наличии незначительных симптомов или их отсутствии.

(7) Внедрение здорового образа жизни снижает риск последующих ССС и смертности, а также является дополнением к соответствующей вторичной медикаментозной профилактике. Клиницисты должны консультировать и поощрять необходимые изменения образа жизни в каждом клиническом случае.

(8) Когнитивно-поведенческие вмешательства, такие как поддержка пациентов для постановки реалистичных целей, самоконтроль, обучение поведению в трудных ситуациях, экологические аспекты, социальная поддержка, являются эффективными вмешательствами для изменения поведения.

(9) Мультидисциплинарные команды могут оказывать пациентам поддержку в изменении здорового образа жизни и решении сложных аспектов поведения и контроля ФР.

(10) Антиангинальная терапия должна быть подобрана пациенту индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний, других принимаемых лекарств, ожидаемой толерантности и приверженности, а также предпочтений пациента. Выбор антиангинальных препаратов для лечения ХКС должен быть адаптирован к ЧСС, АД и функции ЛЖ пациента.

(11) ББ и/или БКК остаются препаратами первой линии у пациентов с ХКС. ББ рекомендуются пациентам с дисфункцией ЛЖ или ХСН со сниженной ФВ.

(12) НПД действия провоцируют развитие толерантности с потерей эффективности. Это требует назначения ежедневного периода ~10-14 ч без нитратов или с применением их низких доз.

(13) Антитромботическая терапия является ключевой частью вторичной профилактики у пациентов с ХКС и требует тщательного рассмотрения. У пациентов с перенесенным ИМ, которые имеют высокий риск ишемических событий и низкий риск фатального кровотечения, должна рассматриваться долгосрочная ДАТТ с аспирином и ингибитором P2Y₁₂, либо с очень низкой дозой ривароксабана, если у них нет показаний для применения оральных антикоагулянтов, например, ФП.

(14) Статины рекомендуются всем пациентам с ХКС. ИАПФ (или БРА2) рекомендуются при наличии ХСН, СД или АГ и должны рассматриваться у пациентов с высоким риском.

(15) Ингибиторы протонной помпы рекомендуются пациентам, получающим аспирин или комбинированную антитромботическую терапию с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения.

(16) Необходимо приложить усилия для разъяснения пациентам важности лечения, основанного на принципах доказанности, для повышения приверженности к терапии. Повтор терапевтического образования имеет важное значение в каждом клиническом случае.

(17) Пациенты с длительным диагнозом ХКС должны периодически посещать клинику для оценки потенциальных изменений в состоянии здоровья, приверженности целям лечения и развития сопутствующих заболеваний. При ухудшении симптомов и/или при повышении риска рекомендуется повторная стресс-визуализация или КАГ.

(18) У бессимптомных пациентов с длительным диагнозом ХКС каждые 3-5 лет может быть проведена оценка функции миокарда, функции клапанов и размеров полостей сердца, а также функциональный тест для исключения значимой безболевого ишемии миокарда.

(19) Оценка коронарной вазомоторной функции должна быть рассмотрена у пациентов с незначимыми стенозами эпикардиальных артерий и объективными признаками ишемии.

10. Пробелы в доказательной базе

10.1. Диагностика

Необходима дополнительная информация о влиянии различных ФР, биомаркеров и сопутствующих заболеваний на ПТВ обструктивной КБС. РКИ необходимы для сравнения эффективности различных диагностических стратегий и оценки того, как лучше всего интегрировать диагностические методы в стратегию ведения пациентов с точки зрения клинических исходов и использования ресурсов здравоохранения.

10.2. Оценка риска

Исследования должны помочь определить, улучшает ли исходы изначальная инвазивная стратегия

в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХКС и ишемией, индуцируемой неинвазивными методами. Необходимы более крупные исследования для верификации полезности систематической оценки биомаркеров у пациентов с подозрением на обструктивную КБС.

10.3. Модификация образа жизни

Необходимы исследования относительно наиболее эффективных методов поддержания здорового образа жизни и изменению приверженности к лекарственной терапии и здоровому образу жизни с течением времени. Сердечно-сосудистые эффекты применения новых электронных сигарет в долгосрочной перспективе остаются неизвестными, как и их эффективность в помощи в отказе от курения.

Следует дополнительно оценить относительные преимущества высокоинтенсивных интервальных тренировок по сравнению с упражнениями средней интенсивности у пациентов с ХКС. Преимущества изменения малоподвижного образа жизни, а также наиболее подходящая “доза” и тип физической активности у пациентов с ХКС неизвестны, как и эффективность, в т.ч. экономическая, увеличения степени применения кардиореабилитации среди пациентов с ХКС.

10.4. Медикаментозная терапия

Необходимость и продолжительность терапии ББ после ИМ для поддержания защитного эффекта от ССС при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ неизвестна.

Предстоит также еще узнать, улучшают ли существующие антиишемические препараты прогноз у пациентов с ХКС без предшествующего ИМ.

Предстоит доказать лучше ли изначальное применение антиишемической терапии второй линии (т.е. НПД, ранолазина, никорандила, ивабрадина или триметазидина) в отдельности или в комбинации с препаратами первой линии (ББ или БКК), чем комбинация ББ с БКК для контроля симптомов стенокардии и ишемии миокарда у пациентов с ХКС.

Эффективность и безопасность аспирина или альтернативной антитромботической терапии у пациентов с умеренной степенью проявления атеросклероза, например, обнаруженной при МСКТ-коронарографии, требует дальнейшей оценки, включая влияние на частоту возникновения злокачественных новообразований, а также ССС. Оптимальные сроки долгосрочной антитромботической терапии и стратегии ее индивидуализации у пациентов с высоким риском развития ишемических событий являются неопределенными. Следовательно, необходимы клинические исследования, сравнивающие эффективность и безопасность применения аспирина и ингибитора P2Y₁₂ с применением аспирина и ингибитора

Ха фактора, для определения того, у каких подгрупп пациентов может быть преимущественно применена та или иная стратегия. В настоящее время остается недоказанной потенциальная клиническая польза монотерапии тикагрелором при прекращении приема аспирина.

Роль биомаркеров в стратификации риска ишемических событий и кровотечений требует уточнения, в т.ч. роль фактора дифференцировки роста-15 в управлении риском кровотечений при ДАТТ. Неясно, какое влияние окажут новые стратегии липид-снижающей терапии на чистую клиническую пользу ДАТТ, а также неизвестны аналогичные последствия других стратегий, таких как интенсивное снижение АД и, возможно, в будущем, таргетная противовоспалительная терапия.

10.5. Реваскуляризация

Дальнейшие исследования, включая РКИ, необходимы для оценки значения функциональных и анатомических показателей для коронарного шунтирования. Необходимо переоценить концепцию полной реваскуляризации и ее влияние на прогноз путем проспективного сравнения функциональных и анатомических показателей для стентирования, с одной стороны, и шунтирования с другой. Следует отметить, что на сегодняшний день ни в одном из РКИ, сравнивающих ЧКВ с КШ, не использовали совместное применение анатомических и функциональных методов исследований перед ЧКВ, т.е. стратегию, которая предлагает значительное улучшение исходов ЧКВ (Syntax II registry).

10.6. Сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка

Большинство данных РКИ, дающих рекомендации по применению медикаментозной терапии и устройств у пациентов с ХСН, получены на когортах пациентов со стабильной КБС и сниженной функцией ЛЖ. Тем не менее, пациенты с ХКС, нуждающиеся во временной или постоянной механической поддержке, в большинстве случаев исключались из клинических исследований и оптимальное лечение таких пациентов (как медикаментозное, так и с помощью имплантации устройств) во время эпи-

зодов острой декомпенсации не было должным образом изучено.

10.7. Пациенты с давно установленным диагнозом хронического коронарного синдрома

Еще предстоит определить дополнительную ценность использования шкал риска для периодической оценки рисков пациентов и, что более важно, для корректировки их лечения.

Оптимальные временные интервалы для периодических визитов еще предстоит определить.

10.8. Стенокардия без обструктивного поражения коронарных сосудов

Разработка безопасных и эффективных новых фармакологических средств для данной патологии остается неудовлетворенной потребностью.

10.9. Скрининг у бессимптомных пациентов

Необходимы дальнейшие исследования биомаркеров и визуализирующих методик для скрининга КБС у бессимптомных лиц. Кроме того, недостаточно данных о том, как вести бессимптомных пациентов, прошедших диагностику и имеющих положительный результат, поскольку доказательств, демонстрирующих улучшение прогноза после соответствующего начала лечения, все еще нет.

10.10. Сопутствующая патология

Роль ЧКВ у пациентов с аортальным стенозом остается неопределенной в отношении первоочередности между показаниями к реваскуляризации, времени ее проведения и операцией на клапане. Необходима дополнительная информация о том, какую сердечно-сосудистую терапию выбирать у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

10.11. Пациенты с рефрактерной стенокардией

Необходимы более крупные РКИ и регистры для определения роли дополнительных возможностей лечения у конкретных подгрупп пациентов для снижения частоты не отвечающих на лечение пациентов и выявления преимуществ помимо потенциальных эффектов плацебо.

11. Основные положения Рекомендаций “что делать” и “что не делать”

Рекомендации: “что делать” и “что не делать”	Класс ^a	Уровень ^b
Базовое биохимическое исследование на начальном диагностическом этапе ведения пациентов с подозрением на КБС		
Если на основании оценки предполагается клиническая нестабильность или ОКС, то повторные измерения тропонина, предпочтительно с использованием высоко- и сверхчувствительных методов измерения, рекомендуются для исключения повреждения миокарда, связанного с ОКС.	I	A
Следующие анализы крови рекомендованы всем пациентам:		
• ОАК (включая гемоглобин);	I	B
• Креатинин и определение функции почек;	I	A
• Липидный профиль (включая ХС-ЛНП).	I	A
Рекомендуется, чтобы скрининг на СД 2 типа проводился у пациентов с подозрением и установленным ХКС с помощью определения HbA _{1c} и глюкозы в плазме крови натощак, а также добавление перорального теста толерантности к глюкозе, если результаты по HbA _{1c} и глюкозе в плазме натощак оказались неубедительными.	I	B
Оценка функции щитовидной железы рекомендуется в случае наличия клинических признаков, указывающих на нарушения функции щитовидной железы.	I	C
ЭКГ покоя в первичной диагностике пациентов с подозрением на КБС		
ЭКГ в покое в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам с болью в грудной клетке без явной несердечной причины.	I	C
ЭКГ в 12 отведениях в покое рекомендуется всем пациентам во время или сразу после эпизода стенокардии, предположительно указывающего на клинически нестабильную КБС.	I	C
Изменения сегмента ST, зарегистрированные во время наджелудочковой тахикардии, не могут использоваться в качестве доказательства наличия КБС.	III	C
Амбулаторный мониторинг ЭКГ на начальном диагностическом этапе ведения пациентов с подозрением на КБС		
Амбулаторный мониторинг ЭКГ рекомендуется пациентам с болью в грудной клетке и предполагаемыми аритмиями.	I	C
Амбулаторный мониторинг ЭКГ не должен использоваться в качестве рутинного обследования у пациентов с подозрением на ХКС.	III	C
ЭхоКГ и МРТ на начальном диагностическом этапе ведения пациентов с подозрением на КБС		
Трансторакальная ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендуется всем пациентам для:	I	B
• Исключения альтернативных причин стенокардии;		
• Выявления региональных аномалий движения стенок подозрительных на КБС;		
• Измерения ФВ ЛЖ для стратификации риска;		
• Оценки диастолической функции.		
Рентгенография органов грудной клетки на начальном диагностическом этапе ведения пациентов с подозрением на КБС		
Рентгенография органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам с атипичными проявлениями, признаками и симптомами ХСН или подозрением на заболевания легких.	I	C
Использование визуализирующих методов в первичной диагностике симптомных пациентов с подозрением на КБС		
Неинвазивная функциональная визуализация или МСКТ-коронарография рекомендуется в качестве первоначального метода для диагностики КБС у симптомных пациентов, у которых обструктивная КБС не может быть исключена на основании клинической оценки.	I	B
Рекомендуется чтобы выбор исходного неинвазивного диагностического теста был сделан на основе клинической вероятности КБС и других особенностей пациента, которые влияют на возможность проведения теста, а также локальный опыт и доступность теста.	I	C
Методы функциональной визуализации ишемии миокарда рекомендуются, если МСКТ-коронарография не подтвердила наличие КБС с определенной точностью.	I	B
КАГ рекомендуется в качестве альтернативного метода для диагностики КБС у пациентов с высокой клинической вероятностью, тяжелыми симптомами, невосприимчивыми к медикаментозной терапии или типичной стенокардией высокого функционального класса и клинической оценкой, которая указывает на высокий риск развития ССС. Инвазивная функциональная оценка должна быть доступной и использоваться для оценки стенозов до реваскуляризации, если только степень стеноза не очень высокая (стеноз >90% в диаметре).	I	B
МСКТ-коронарография не рекомендуется при выраженной коронарной кальцификации КА, нерегулярном сердечном ритме, значимом ожирении, невозможности выполнять команды по задержке дыхания или любых других условиях, делающих получение изображения хорошего качества маловероятным.	III	C
Подсчет коронарного кальция с помощью МСКТ-коронарографии не рекомендуется для выявления лиц с обструктивной КБС.	III	C
Использование стресс-электрокардиограммы на первичном диагностическом этапе ведения пациентов с подозрением на КБС		
Стресс-ЭКГ рекомендуется для оценки толерантности к физической нагрузке, симптомов, аритмии, реакции АД и рисков ССС у отдельных групп пациентов.	I	C
Рекомендации по оценке риска		
Рекомендуется стратификация риска на основании клинических данных и результатов диагностических тестов, первоначально использованных для диагностики КБС.	I	B
ЭхоКГ в покое рекомендуется для оценки функции ЛЖ у всех пациентов с подозрением на КБС.	I	C
Стратификация риска, предпочтительно с использованием методов стресс-визуализации или МСКТ-коронарографии (если эти методы разрешены локально и доступны), или в качестве альтернативы — ЭКГ с нагрузкой (если могут быть выполнены и на ЭКГ можно выявить ишемические изменения), рекомендуется пациентам с подозрением или недавно установленным диагнозом КБС.	I	B

Симптомным пациентам с высоким уровнем риска по клиническим признакам для стратификации ССР рекомендуется применение инвазивной КАГ в сочетании с инвазивным физиологическим исследованием (ФРК), особенно если нет адекватного ответа на медикаментозное лечение и для улучшения прогноза рассматривается проведение реваскуляризации миокарда.	I	A
Пациентам с минимальными симптомами или без симптомов, получающим медикаментозную терапию, рекомендуется проведение инвазивной КАГ с инвазивным физиологическим исследованием (ФРК/МРК), когда неинвазивная стратификация риска указывает на высокий уровень риска и для улучшения прогноза рассматривается проведение реваскуляризации миокарда.	I	A
КАГ не рекомендуется только для стратификации риска.	III	C
Рекомендации по изменению образа жизни		
Рекомендуется изменение образа жизни в дополнение к соответствующей медикаментозной терапии.	I	A
Рекомендуется когнитивно-поведенческие консультирование, чтобы помочь людям добиться здорового образа жизни.	I	A
Кардиологическая реабилитация с применением физических упражнений рекомендуется как эффективное средство для пациентов с ХКС для поддержания здорового образа жизни и контроля ФР.	I	A
Рекомендуется привлечение мультидисциплинарных специалистов (например, кардиологов, врачей общей практики, медсестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов, фармацевтов).	I	A
Рекомендуется психологическое консультирование для уменьшения симптомов депрессии у пациентов с ХКС.	I	B
Рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа пациентов с ХКС, особенно пожилого возраста.	I	B
Рекомендации по антиишемическим препаратам у пациентов с ХКС		
Общие положения		
Медикаментозное лечение симптомных пациентов предусматривает назначение одного или нескольких препаратов для уменьшения приступов стенокардии/ишемии в сочетании с препаратом(-ами) для профилактики событий.	I	C
Рекомендуется информировать пациентов о заболевании, ФР и стратегии лечения.	I	C
Рекомендуется своевременный анализ ответа пациента на медикаментозную терапию (например, через 2-4 нед. после начала лечения).	I	C
Купирование симптомов стенокардии/ишемии		
Нитраты короткого действия рекомендуются для немедленного купирования приступа стенокардии.	I	B
Препаратами первой линии терапии для контроля ЧСС и симптомов стенокардии являются ББ и/или БКК.	I	A
Нитраты не рекомендуются пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или при совместном назначении с ингибиторами фосфодиэстеразы.	III	B
Рекомендации по предотвращению ССС		
Антитромботическая терапия у пациентов с ХКС и синусовым ритмом		
Аспирин 75-100 мг ежедневно рекомендуется пациентам с перенесенным ИМ или реваскуляризацией.	I	A
Клопидогрел 75 мг ежедневно рекомендуется в качестве альтернативы аспирину при его непереносимости.	I	B
Антиагрегантная терапия после ЧКВ у пациентов с ХКС и синусовым ритмом		
Аспирин 75-100 мг ежедневно рекомендуется после стентирования.	I	A
Клопидогрел 75 мг ежедневно после соответствующей нагрузочной дозы (например, 600 мг или >5 дней поддерживающей терапии) в дополнение к аспирину, рекомендуется в течение 6 мес. после коронарного стентирования, независимо от типа стента, если только более короткая продолжительность (1-3 мес.) не показана из-за риска возникновения опасных для жизни кровотечений.	I	A
Антитромботическая терапия у пациентов с ХКС и ФП		
При назначении оральных антикоагулянтов пациентам с ФП и отсутствии противопоказаний к НОАК применение НОАК более предпочтительно, чем прием АВК.	I	A
Длительная терапия оральными антикоагулянтами (НОАК или АВК со временем нахождения в терапевтическом диапазоне >70%) рекомендуется пациентам с ФП и баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 у мужчин и ≥3 у женщин.	I	A
Антитромботическая терапия у пациентов после ЧКВ с ФП или другими показаниями к применению ПОАК		
Пациентам, проходящим процедуру стентирования, рекомендуется перипроцедурно назначать аспирин и клопидогрел.	I	C
Пациентам, которым показано назначение НОАК, рекомендуется предпочтительное назначение НОАК вместо АВК при отсутствии противопоказаний (апиксабан 5 мг 2 раза/сут., дабигатран 150 мг 2 раза/сут. эдоксабан 60 мг 1 раз/сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз/сут.) в сочетании с антиагрегантной терапией.	I	A
Использование тикагрелора или прасургрела не рекомендуется в рамках тройной антитромботической терапии аспирином и ОАК.	III	C
Использование ингибиторов протонной помпы		
Пациентам, имеющим высокий риск желудочно-кишечных кровотечений и получающим монотерапию аспирином, ДАТТ или монотерапию ПОАК, рекомендуется прием ингибиторов протонной помпы.	I	A
Липидснижающая терапия		
Статины рекомендуются всем пациентам с ХКС.	I	A
Если целевые уровни не достигаются на максимально переносимой дозе статинов, то рекомендуется их комбинация с эзетимибом.	I	B
Для пациентов с очень высоким риском, которые не достигли целевых уровней на терапии максимально переносимыми дозами статина и эзетимиба, рекомендуется их комбинация с ингибитором PCSK9.	I	A
Ингибиторы АПФ		
ИАПФ (или БРА2) рекомендуются при наличии сопутствующих заболеваний (например, ХСН, АГ или СД).	I	A
Другие препараты		
ББ рекомендуются пациентам с дисфункцией ЛЖ или систолической СН.	I	A

Общие рекомендации по ведению пациентов с ХКС и симптомной СН вследствие ишемической кардиомиопатии и систолической дисфункции ЛЖ		
Рекомендации по медикаментозной терапии		
Диуретическая терапия рекомендуется симптомным пациентам, имеющим признаки застоя в легких или в большом круге кровообращения для уменьшения симптомов СН.	I	B
ББ рекомендуются в качестве основного компонента лечения в связи с их эффективностью как для уменьшения стенокардии, так и для снижения заболеваемости и смертности при СН.	I	A
Терапия иАПФ рекомендуется пациентам с симптомной СН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ после ИМ для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности.	I	A
БРА2 рекомендуются в качестве альтернативы симптомным пациентам при непереносимости иАПФ и комбинации БРА2 с неприлизином, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.	I	B
АМКР рекомендуются симптомным пациентам для снижения заболеваемости и смертности, несмотря на адекватное лечение иАПФ и ББ.	I	A
Об устройствах, сопутствующих заболеваний и реваскуляризации		
У пациентов с СН и брадикардией с высокой степенью атриовентрикулярной блокады, которым требуется электрокардиостимуляция, рекомендуется СРТ с кардиостимулятором, а не правожелудочковая электрокардиостимуляция.	I	A
ИКД рекомендуется пациентам с доказанной желудочковой аритмией, гемодинамической нестабильностью (вторичная профилактика), а также пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, чтобы снизить риск внезапной смерти и смертности от всех причин.	I	A
СРТ рекомендуется пациентам с симптомами СН с синусовым ритме с продолжительностью QRS >150 мс и широкими комплексами QRS в виде БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [355, 356, 383-392, 353, 354, 381-390].	I	A
СРТ рекомендуется пациентам с симптомами СН с синусовым ритме с длительностью QRS 130-149 мс и широкими комплексами QRS в виде БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $<35\%$, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [355, 356, 383-392, 353, 354, 381-390].	I	B
Рекомендуются комплексное определение ФР и наблюдение, включая лечение основных сопутствующих заболеваний, таких как АГ, гиперлипидемия, СД, анемия и ожирение, а также отказ от курения и изменение образа жизни.	I	A
Реваскуляризация миокарда рекомендуется при сохранении стенокардии, несмотря на лечение антиангинальными препаратами.	I	A
Рекомендации для пациентов с длительно существующим диагнозом ХКС		
Для бессимптомных пациентов		
Рекомендуется периодически посещать специалиста по ССЗ для повторной оценки возможных изменений риска пациентов, влекущих за собой клиническую оценку коррекции образа жизни, приверженность достижению целевых показателей ФР, возникновению коморбидов, которые могут повлиять на лечение и исходы.	I	
У пациентов с незначительными или отсутствующими симптомами, получающими лечение, у которых неинвазивная стратификация риска указывает на высокий риск и для которых реваскуляризация рассматривается для улучшения прогноза, рекомендуется КАГ (при необходимости с определением ФРК).	I	C
МСКТ-коронарография не рекомендуется в качестве рутинного теста для длительного наблюдения за пациентами с доказанной КБС.	III	C
КАГ не рекомендуется только для стратификации риска.	III	C
Для симптомных пациентов		
Пересмотр диагноза КБС рекомендуется пациентам с ухудшением систолической функции ЛЖ, которое нельзя объяснить обратимой причиной (например, длительно существующая тахикардия или инфаркт).	I	C
Стратификация риска рекомендуется пациентам с новыми или ухудшающимися симптомами, предпочтительно с использованием теста стресс-визуализации или стресс-ЭКГ (в качестве альтернативы).	I	B
Рекомендуется экстренно обследовать пациентов со значительным ухудшением симптомов для их оценки.	I	C
КАГ (с ФРК/МРК при необходимости) рекомендуется для стратификации риска у пациентов с выраженной КБС, особенно когда имеется рефрактерность к лечению или у них имеется клинически высокий риск.	I	C
Исследования у пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию		
При приступе стенокардии по возможности рекомендуется запись ЭКГ.	I	C
Пациентам с типичными приступами стенокардии покоя и изменениями сегмента ST, купирующимися нитратами и/или БКК, рекомендуется проведение КАГ или МСКТ-коронарографии для выявления коронарного атеросклероза.	I	C
Скрининг КБС у бессимптомных пациентов		
Оценка общего риска с использованием шкалы SCORE, рекомендуется бессимптомным пациентам >40 лет без признаков ССЗ, СД, ХБП или семейной гиперхолестеринемии.	I	C
Для оценки кардиоваскулярного риска рекомендуется изучение семейного анамнеза преждевременных ССЗ (определяемые как фатальное или нефатальное событие, ССЗ и/или установленный диагноз ССЗ у родственников первой степени мужского пола до 55 лет или родственников женского пола до 65 лет).	I	C
Всем лицам в возрасте <50 лет с семейным анамнезом преждевременного ССЗ у родственников первой степени (<55 лет у мужчин или <65 лет у женщин) или семейной гиперхолестеринемией рекомендуется провести оценку по шкале SCORE.	I	B
Определение толщины интимы-медии по УЗИ сонных артерий для оценки риска ССЗ не рекомендуется.	III	A

У бессимптомных взрослых низкого риска без СД не показано проведение МСКТ-коронарографии или функциональной визуализации ишемии для дальнейшей диагностики.	III	C
Для стратификации ССР оценка циркулирующих биомаркеров не рекомендуется.	III	B
Рекомендации по лечению АГ при ХКС		
Рекомендуется контролировать офисное АД до целевых значений: систолическое АД 120-130 мм рт.ст. для всех пациентов и систолическое АД 130-140 мм рт.ст. у пожилых пациентов (в возрасте >65 лет).	I	A
Пациентам с АГ и недавним ИМ рекомендуются ББ и блокаторы РАС.	I	A
Пациентам с симптомной стенокардией рекомендуются ББ и/или БКК.	I	A
Комбинация иАПФ и БРА2 не рекомендуется.	III	A
Рекомендации по клапанным заболеваниям при ХКС		
КАГ рекомендуется перед операцией на клапане при следующих случаях: ССЗ, подозрение на ишемию миокарда, систолическая дисфункция ЛЖ, у мужчин в возрасте >40 лет и женщин в постменопаузе, или при наличии одного или более факторов ССР.	I	C
КАГ рекомендуется при оценке средней и тяжелой функциональной митральной регургитации.	I	C
При тяжелой клапанной болезни сердца для выявления КБС не следует использовать рутинное стресс-тестирование из-за низких диагностических возможностей и потенциальных рисков.	III	C
Рекомендации по ведению пациентов со злокачественными новообразованиями в активной стадии при ХКС		
Решения о лечении должны основываться на ожидаемой продолжительности жизни, дополнительных сопутствующих заболеваниях, таких как тромбозитопения, повышенная склонность к тромбозу и потенциальные взаимодействия между противоопухолевыми препаратами и лекарственными средствами, используемыми в лечении ХКС.	I	C
При показаниях к реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженными симптомами с активным раком и выраженной хрупкостью рекомендуются менее инвазивные процедуры.	I	C
Рекомендации по ведению пациентов с СД при ХКС		
Контроль ФР (АД, ХС-ЛНП и HbA _{1c}) до целевых значений рекомендуется у пациентов с КБС и СД.	I	A
У бессимптомных больных с СД рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ покоя для выявления нарушений проводимости, ФП и безболевого ИМ.	I	C
Пациентам с СД и ХКС для профилактики событий рекомендуется применение иАПФ.	I	B
Пациентам с СД и ССЗ рекомендуются применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина.	I	A
Пациентам с СД и ССЗ рекомендуется применение глюкагоноподобного агониста рецептора пептида-1 (лираглутида или семаглутида).	I	A
Рекомендации по ХБП при ХКС		
Рекомендуется контролировать показатели ФР до целевых значений.	I	A
Рекомендуется обращать особое внимание на подбор доз лекарств для лечения ХКС, выводящихся через почки.	I	C
При выраженной ХБП и сохранении выделения мочи рекомендуется ограничить применение йодированных контрастных веществ для предотвращения дальнейшего ухудшения функций почек.	I	B
Рекомендации для пожилых пациентов с ХКС		
У пожилых пациентов рекомендуется уделить особое внимание побочным эффектам лекарств, их переносимости, и передозировке.	I	C
У пожилых пациентов рекомендуется применение DES.	I	A
У пожилым пациентов рекомендуется применять лучевой доступ для уменьшения риска кровотечений в месте доступа.	I	B
Диагностику и реваскуляризацию рекомендуется проводить, основываясь на симптомах, выраженности ишемии, хрупкости, ожидаемой продолжительности жизни, и сопутствующих заболеваний.	I	C
Рекомендации для женщин в постменопаузе при ХКС		
Гормональная заместительная терапия у женщин в постменопаузе для снижения риска не рекомендуется.	III	C
Лечение рефрактерной стенокардии		
Трансмиокардиальная реваскуляризация не рекомендуется пациентам с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальной медикаментозному лечению и реваскуляризации.	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокаторы, БКК — блокатор кальциевых каналов, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БРА2 — блокатор ангиотензиновых рецепторов 2 типа, ВОП — врачи общей практики, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КАГ — коронарная ангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРК — моментальный резерв кровотока, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ-коронарография — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, НОАК — новый пероральный антикоагулянт, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — пероральный антикоагулянт, РАС — ренин-ангиотензиновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТИМ — толщина интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ФРК — фракционный резерв кровотока, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронические коронарные синдромы, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, дважды в день — bis in die (2 раза в день), ЭхоКГ — эхокардиография, CHA₂DS₂-VASc — сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 [*2], сахарный диабет, инсульт [*2], сосудистые заболевания, возраст 65-74 и пол [жен], DES — стент с лекарственным покрытием, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин-кексин типа 9.

12. Дополнительные данные

Дополнительные данные с дополнительными таблицами и рисунками, к полному тексту, а также раздел 3, посвященный больным со стенокардией/одышкой и подозрением на ишемическую болезнь сердца доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

13. Приложение

Аффилиации авторов/членов Рабочей группы:

Stephan Achenbach, Department of Cardiology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; **Stefan Agewall**, Department of Medicine, Clinical Science, Oslo, Norway; **Emanuele Barbato**, Advanced Biomedical Sciences, University Federico II, Naples, Italy; **Jeroen J. Bax**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Daive Capodanno**, CardioThoracic-Vascular and Transplant Department, A.O.U. 'Policlinico-Vittorio Emanuele', University of Catania, Catania, Italy; **Thomas Cuisset**, Cardiology, CHU Timone, Marseille, France; **Christi Deaton**, Public Health and Primary Care, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge, United Kingdom; **Kenneth Dickstein**, Cardiology, Stavanger University Hospital, University of Bergen, Stavanger, Norway; **Thor Edvardsen**, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; **Javier Escaned**, Interventional Cardiology Unit, Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain; **Christian Funck-Brentano**, Department of Clinical Pharmacology, Sorbonne Université, AP-HP, ICAN and INSERM CIC Paris-Est, Paris, France; **Bernard J. Gersh**, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University, Brest, France; **David Hasdai**, Cardiology, Rabin Medical Center Petah Tikva, Israel; **Robert Hatala**, Department of Cardiology and Angiology, Slovak Cardiovascular Institute, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia; **Felix Mahfoud**, Internal Medicine III, Saarland University, Homburg, Germany; **Josep Masip**, Cardiology Department /Intensive Care Department, Hospital CIMA-Sanitas/Consorti Sanitari Integral/University of Barcelona, Barcelona, Spain; **Claudio Muneretto**, Cardiovascular Surgery, University of Brescia Medical School, Brescia, Italy; **Eva Prescott**, Department of Cardiology, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark; **Antti Saraste**, Heart Center, Turku University Hospital, Turku, Finland; **Robert F. Storey**, Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; **Pavel Svitil**, Cardiology Practice, Practice of General Cardiology, Jihlava, Czech Republic; **Marco Valgimigli**, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland.

Комитет ESC по практическим рекомендациям: Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom),

Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Christopher P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Juni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Национальные кардиологические сообщества ESC, принимавшие активное участие по созданию 2019 Рекомендаций ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. **Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Bernard Cosyns; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Sune Ammentorp Haahr-Pedersen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hamza Kabil; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiia Ainla; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Tomi Kaukonen; **France:** French Society of Cardiology, Guillaume Cayla; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Germany:** German Cardiac Society, Jochen Woehrle; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, John Kanakakis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Kálmán Tóth; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Aaron Peace; **Israel:** Israel Heart Society, Doron Aronson; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Riccio; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Silvija Hansone; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Antoine Sarkis; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Ruta Babarskiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew J. Cassar Maempel; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Valeriu Revenco; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, G.J. de Grooth; **North Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Hristo Pejkov; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Poland:** Polish Cardiac Society, Piotr Lipiec; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, José Santos; **Romania:**

Romanian Society of Cardiology, Ovidiu Chioncel; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studenčan; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Alfonso; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Magnus Bäck; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Michael Zellweger; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirir; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Brian Clapp.

Литературные ссылки доступны в соответствующем разделе на сайте ESC www.escardio.org/guidelines.

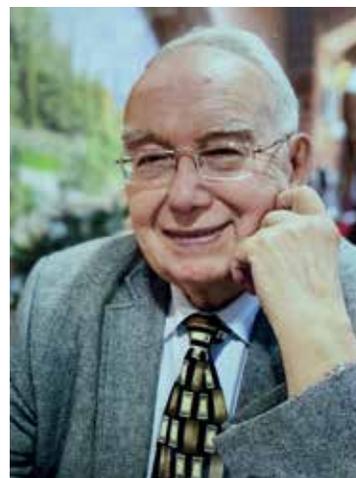
К юбилею профессора Боровкова Николая Николаевича

26 января 2020г исполнилось 80 лет Заслуженному врачу РФ, почетному кардиологу России, доктору медицинских наук, профессору кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики Приволжского исследовательского медицинского университета МЗ РФ Боровкову Николаю Николаевичу.

Начало трудовой деятельности Николая Николаевича, по окончании в 1963г Горьковского медицинского института (ГМИ), было связано с Горьковским пароходством. Тогда он работал врачом-терапевтом в линейной и центральной бассейновой больницах Верхневолжского водздравотдела г. Горького. В этот период Николай Николаевич под руководством профессора Н. Ф. Рыбкиной выполнил кандидатскую диссертацию по проблеме ревматических пороков сердца “Внешнее дыхание у беременных женщин с митральными пороками сердца” и, уже практически сразу, в 1970г профессором В. Г. Вограликом был приглашен ассистентом кафедры госпитальной терапии ГМИ.

В 1979г Николай Николаевич был назначен доцентом кафедры факультетской терапии одноименного института. Учитывая деловые качества и организаторские способности, в 1987г он был избран заведующим кафедрой внутренних болезней педиатрического и вечернего отделения лечебного факультетов ГМИ им. С. М. Кирова. В этот период Николай Николаевич выполнил и успешно защитил в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему “Программированное ведение больных нестабильной стенокардией”. Консультантом по ней и его учителем стала профессор А. П. Матусова. Тогда он получил звание профессора. Эти годы ознаменовались значительным развитием Горьковской научной терапевтической школы при участии профессоров В. Г. Вогралика, А. П. Матусовой и самого Николая Николаевича.

С 1995г после профессора В. Г. Вогралика Николай Николаевич принял руководство кафедрой госпитальной терапии Нижегородской медицинской академии, одновременно являясь руководителем терапевтической клиники Нижегородской областной больницы им. Н. А. Семашко. С учетом многопрофильности клиники ее сотрудниками и преподавательским коллективом, возглавляемым Н. Н. Боровковым, успешно развивались такие приоритетные научные направления как: патогенетические основы диагностики и лечения артериальных гипертензий, пути оптимизации терапии и улучшение прогноза острых и хронических форм ишемической болезни сердца, роли вегетативной дисрегуляции в механизмах нарушения ритма сердца, патогенетические основы преодоления осложнений сахарного диабета



второго типа, сравнительной оценки эффективности программ терапии лимфопролиферативных заболеваний. Проводимые исследования позволили объективизировать тяжесть патологического процесса, прогнозировать его исходы, а разработанные в клинике подходы к лечению — улучшить его результаты. В 2015г Н. Н. Боровкову Российским кардиологическим обществом были присуждены премия имени Н. С. Короткова и диплом лауреата “За выдающиеся достижения в области профилактики и лечения артериальной гипертензии”.

Терапевтическая клиника, возглавляемая профессором Н. Н. Боровковым, в течение ряда лет активно участвовала в различных исследованиях по оценке эффективности лекарственной терапии основных внутренних заболеваний, в том числе в международных контролируемых и рандомизированных исследованиях.

Боровков Н. Н. автор и соавтор 734 научных публикаций, четырех монографий, 32 методических пособий, 5 изобретений, подтвержденных патентами. Он постоянный участник Российских и международных конгрессов и конференций.

Под руководством профессора Боровкова Н. Н. выполнены и успешно защищены 6 докторских и 35 кандидатских диссертаций.

Николай Николаевич умело сочетает научную и педагогическую деятельность с лечебной работой. Являясь терапевтом широкого профиля, врачом высшей категории, он много внимания уделяет повышению квалификации врачей — терапевтов и кардиологов Нижегородской области путем выездов в районы области, чтения тематических лекций, проведения консультаций больных и клинических разборов.

Николай Николаевич — многолетний член правления Всероссийской научной ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г. Ф. Ланга и А. Л. Мясникова, Всероссийских научных обществ

кардиологов и терапевтов. В течение 14 лет являлся председателем Нижегородского отделения кардиологического общества. В 2010г решением Президиума Всероссийского научного общества кардиологов Боровкову Н. Н. присвоено звание и вручен диплом “Почетный кардиолог России”, а в 2012г решением Президиума Российского научного медицинского общества терапевтов — звание и диплом “Почетного члена Российского научного медицинского общества терапевтов”.

Профессор Боровков Н. Н. — дважды лауреат Премии Нижнего Новгорода по итогам научных исследований. Он дважды награждался Почетной

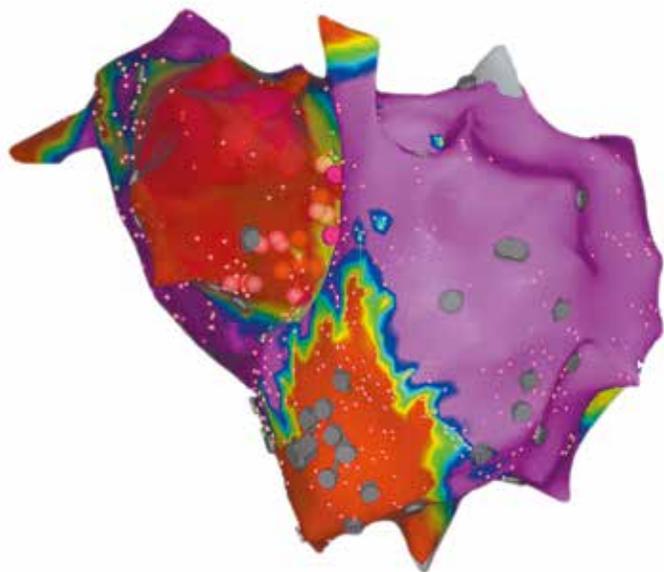
грамотой министерства здравоохранения РФ, награжден знаком “Отличник здравоохранения”. В 1994г ему присвоено почетное звание “Заслуженный врач РФ”. В 2009г за многолетнюю научно-педагогическую деятельность в подготовке врачей-терапевтов и активное участие в работе Нижегородского терапевтического общества он был награжден Юбилейной медалью Российского научного медицинского общества терапевтов.

Редакция “Российского кардиологического журнала” от всей души поздравляет профессора Н. Н. Боровкова с Юбилеем и желает ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов в работе.



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_
aritmologicheskij_forum/](https://scardio.ru/events/iii_sanktpeterburgskiy_aritmologicheskij_forum/)

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

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



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