

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: проблемы и перспективы

Значение исследования функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты

Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной ТЭЛА

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза — скрининговые тесты

Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке функционального состояния микрососудов кожи у больных микрососудистой стенокардией

Связь мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ИБС

В ФОКУСЕ:

Атеротромбоз. ТЭЛА. Неотложная кардиология

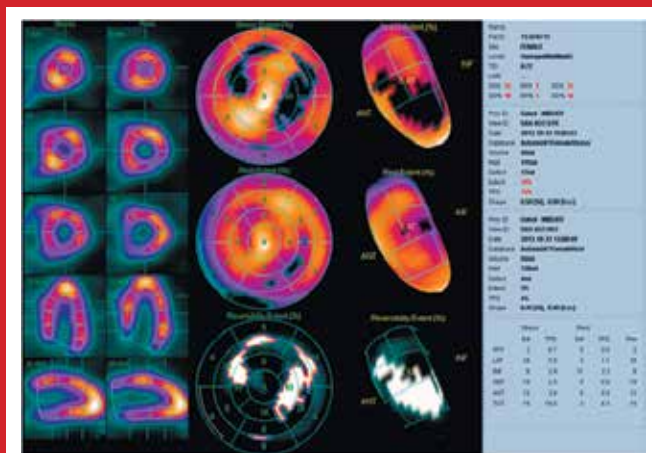


Рисунок 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с нагрузочной пробой у больного микрососудистой стенокардией.

Количественный анализ данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии включал оценку показателей, отражающих распространенность и тяжесть поражений миокарда: Reversibility extent, % – площадь стресс-индуцированной ишемии миокарда ЛЖ; Extent stress, % – показатель распространенности нарушений перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке; Total perfusion deficit (TPD) stress – показатель общего дефицита перфузии, отражающего распространенность и глубину нарушений перфузии при нагрузке. См. на стр. 59.

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ проблема выбора эффективного препарата

Оценка реактивности тромбоцитов – персонализированный подход к лечению пациентов

**1 из 3 пациентов не отвечает
на антитромбоцитарную терапию¹⁻³**

Неадекватный ответ
на антитромбоцитарную терапию
увеличивает риск
фатальных осложнений^{4,5}



VerifyNow[®]
System
www.vn-test.ru

VerifyNow помогает выбрать стратегию лечения Просто. Быстро. Точно.

1 Gurbel, P. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(19):1822-34. 2. Krasopoulos, W. et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336(7637):195-8. 3. Steinhubl, S. et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event following percutaneous coronary intervention Results of the GOLD (AU - Assessing Ultegra) multicenter study. Circulation 2001; 103(21):1403-1409. 4. Price, MJ et al. Am J Cardiol 2006; 98:681-684. 5. Hochholzer W. et al. Circulation. 2005; 111:2560-2564.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 0,926

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

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

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

Информация о подписке:

www.roscardio.ru/ru/subscription.html
Объединенный каталог "Пресса России":
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (119) 2015

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галевич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ШЕФ-РЕДАКТОР ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревинский А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Панченко Е. П. (Москва)

Некрасова Л. И.
Таратухин Е. О.
Родионова Ю. В.
Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Перишук И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Худеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маркус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

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)

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX):
Impact-factor (RCI-2014) 0,926

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

Archive: www.rosradio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

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

Subscription: www.rosradio.ru/ru/subscription.html
Catalog PRESSA ROSSII:
42432 — Personal, 42433 — Corporate
Catalog MK-Periodica:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC “MK-Periodica”
in your country or to JSC “MK-Periodica”
directly: www.periodicals.ru

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

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

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva Vladislava

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 3 (119) 2015

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan')
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontseva A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Rjazan)

Panchenko E. P. (Moscow)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

АТЕРОТРОМБОЗ. ТЭЛА. НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ATHEROTHROMBOSIS. PE. INTENSIVE CARE CARDIOLOGY

Воробьева Н. М., Панченко Е. П.

Антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: проблемы и перспективы

7 *Vorobieva N. M., Panchenko E. P.*
Anticoagulant therapy of venous thromboembolic complications: problems and perspectives

*Дупляков Д. В., Павлова Т. В., Муллова И. С.,
Куракина Е. А., Хохлунов С. М.*

Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоэмболией легочной артерии

18 *Duplyakov D. V., Pavlova T. V., Mullova T. V., Kurakina E. A.,
Khokhlunov S. M.*
Clinical presentation and patient management differences in confirmed and non-confirmed pulmonary thromboembolism

Комаров А. Л., Панченко Е. П.

Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты

25 *Komarov A. L., Panchenko E. P.*
Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications

*Гуськова Е. В., Панченко Е. П., Комаров А. Л.,
Добровольский А. Б., Самко А. Н.*

Остаточная реактивность тромбоцитов к АДП и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством

35 *Guskova E. V., Panchenko E. P., Komarov A. L.,
Dobrovolsky A. B., Samko A. N.*
Residual platelet reactivity to ADP and the risk of bleeding in stable CHD patients receiving double antiplatelet therapy for elective percutaneous coronary intervention

*Явелов И. С., Князев А. С., Добровольский А. Б.,
Грацианский Н. А.*

Раннее прекращение лечения фондапаринуксом больных низкого риска, госпитализированных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: состояние системы гемостаза и исходы в период госпитализации

43 *Yavelov I. S., Knyazev A. S., Dobrovolsky A. B.,
Gratsiansky N. A.*
Early discontinuation of fondaparinux in low-risk patients hospitalized with non-ST-elevation acute coronary syndrome: markers of hemostasis activation and in-hospital outcomes

Добровольский А. Б., Титаева Е. В.

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза — скрининговые тесты

52 *Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V.*
Screening of clotting system disorders by laboratory tests

*Карпова И. Е., Федорович А. А., Соболева Г. Н.,
Самойленко Л. Е., Рогоза А. Н., Карпов Ю. А.*

Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке функционального состояния микрососудов кожи у больных микрососудистой стенокардией

58 *Karpova I. E., Fedorovich A. A., Soboleva G. N.,
Samoylenko L. E., Rogoza A. N., Karpov Yu. A.*
Laser dopplerographic flowmetry in assessment of functional condition of the skin microvessels in patients with microvascular angina

*Оскола Е. В., Шубина А. Т., Заирова А. Р.,
Андреевская М. В., Богиева Р. М., Болотина М. Г.,
Рогоза А. Н., Карпов Ю. А.*

Оценка влияния ситаглиптина на жесткость артерий, показатели функции почек и почечного кровотока у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа

64 *Oskola E. V., Shubina A. T., Zairova A. R.,
Andreevskaya M. V., Bogieva R. M., Bolotina M. G.,
Rogoza A. N., Karpov Yu. A.*
Assessment of sitagliptin influence on arterial wall stiffness, renal function and renal circulation in cardiovascular patients with decompensated type 2 diabetes

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шафранская К. С., Зыков М. В., Кашталап В. В., Кузьмина О. К., Быкова И. С., Каретникова В. Н., Сумин А. Н., Иванов С. В., Барбараш О. Л.
Связь мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию

Атьков О. Ю., Зудин А. М., Шугусhev З. Х., Орлова М. А., Сударев А. М., Коротич Е. В., Максимкин Д. А., Патрикеев А. В.
Непосредственные результаты применения кардиосинхронизированной последовательной антеградной пневмокомпрессии у больных мультифокальным атеросклерозом

Урванцева И. А., Николаев К. Ю., Милованова Е. В., Воевода М. И.
Умеренное и тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX как предиктор осложнений госпитального этапа у пациентов с инфарктом миокарда после эндоваскулярного лечения

Алиева М. Г., Саидов М. З., Абдуллаев А. А., Хасаев А. Ш., Адуева С. М.
Прогностическая блок-схема клинического исхода острого коронарного синдрома в Q-инфаркт миокарда. Часть I

Зырянов С. К., Арутюнов Г. П.
Клинико-экономические аспекты новых подходов лечения декомпенсации хронической сердечной недостаточности

ORIGINAL ARTICLES

72 Shafranskaya K. S., Zykov M. V., Kashtalap V. V., Kuzmina O. K., Bykova I. S., Karetnikova V. N., Sumin A. N., Ivanov S. V., Barbarash O. L.
Relationship of multifocal atherosclerosis and renal dysfunction with in-hospital complications after coronary bypass operation in ischemic heart disease

82 Atkov O. U., Zudin A. M., Shugushev Z. H., Orlova M. A., Sudarev A. M., Korotich E. V., Maximkin D. A., Patrikeev A. V.
Short-term results of cardiosynchronized consequential antegrade pneumocompression in patients with multifocal atherosclerosis

89 Urvantseva I. A., Nikolaev K. Yu., Milovanova E. V., Voevoda M. I.
Moderate and severe lesion of coronary vessels by SYNTAX score as a predictor for in-hospital complications in myocardial infarction and endovascular treatment

93 Alieva M. G., Saidov M. Z., Abdullaev A. A., Khasaev A. Sh., Adueva S. M.
Prognostic block-scheme of clinical outcome of acute coronary syndrome into Q-myocardial infarction. Part I

103 Zyryanov S. K., Arutyunov G. P.
Clinical and economical aspects of novel approaches to the treatment of chronic heart failure decompensation

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В.
Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторингировании ЭКГ

LITERATURE REVIEW

108 Oleynikov V. E., Lukyanova M. V., Dushina E. V.
Sudden death predictors in patients after myocardial infarction by holter ECG monitoring

ЮБИЛЕИ

Скибицкий Виталий Викентьевич

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич

JUBILEES

117 Vitaly V. Skibitsky

118 Aligadzhi A. Abdullaev

ПАМЯТИ

Фатенков Вениамин Николаевич

AD MEMORIAM

119 Veniamin N. Fatenkov

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер Российского кардиологического журнала, посвящённый тромбозам, антитромботической терапии и современным подходам к оценке микроциркуляторного русла и состояния артериальной стенки у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Номер открывается статьёй Воробьёвой Н. М. и соавторов, изучающей длительное лечение венозных тромбозов и осложнений. В основе статьи лежат результаты собственного большого исследования и анализ специальной литературы.

Логичным продолжением этой публикации является оригинальное исследование роли клинических, лабораторных и инструментальных показателей в диагностике тромбозов лёгочной артерии в реальной клинической практике, выполненное коллективом авторов из Самары, возглавляемым Дупляковым Д. В.

Две последующие публикации посвящены значению исследования функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. Аналитический обзор Комарова А. Л. и соавторов резюмирует мнения экспертов различных международных обществ по данному вопросу и собственный опыт.

Статья Гуськовой Е. В. с соавторами является оригинальным исследованием взаимосвязи реактивности тромбоцитов с геморрагическими осложнениями двойной антитромбоцитарной терапии.

В статье Явелова И. С. и соавторов из НИИ физико-химической медицины ФМБА России сопоставляются показатели системы гемостаза с клиниче-

скими исходами у больных ОКС/бпСТ низкого риска при быстром прекращении лечения антикоагулянтами.

С практической точки зрения актуальной представляется статья Добровольского А. Б. и соавторов, касающаяся базовых основ физиологии гемостаза и диагностической значимости основных лабораторных методов, о которых должны знать врачи и которыми, в первую очередь, должны быть обеспечены все многопрофильные стационары.

Две интересные оригинальные статьи представлены коллективом авторов под руководством профессора Карпова Ю. А. Одна из них, продолжает серию работ по изучению механизмов развития так называемой микрососудистой стенокардии, а вторая посвящена влиянию терапии ситаглиптином на показатели жёсткости аорты и периферических артерий у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Большинство статей данного номера является результатом труда сотрудников Института кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РНПЦ МЗ РФ, отмечающего 1-2 июня 2015г свой 70-летний юбилей. Не сомневаюсь, что этот номер Российского кардиологического журнала будет интересен практическим врачам и исследователям.



д.м.н., профессор
Панченко Елизавета Павловна

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Сообщаются результаты недавнего когортного исследования первичного ЧКВ по поводу инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST), целью которого было опровергнуть роль женского пола как независимого прогностического фактора неблагоприятного исхода. Авторы Laufer-Perl et al. (2015) изучили данные 1346 пациентов с ИМпST, из которых 80% были мужчины. Женщины статистически достоверно были старше (69 и 60 лет, соотв.), с более высоким числом факторов риска на начало исследования, имели в среднем более долгий период начала боли (460 и 367 мин., соотв.). Обнаружено, что 30-дневная смертность у женщин выше, чем у мужчин (5% и 2%, $p=0,008$), как и общая (12,5% и 6%, $p<0,001$). По результатам многофакторного анализа, женский пол как таковой не оказался независимым предиктором риска смерти. На него влияла сопутствующая патология и другие параметры.

(По данным: *Clin Cardiol*, 2015)

Опубликованы результаты мета-анализа продлённого режима двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования коронарных артерий. Elmagiah et al. (2015) обобщили данные 14 исследований с общим числом пациентов 69644, имевших разную продолжительность приёма ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелом. Короткой длительностью считался курс менее 6 месяцев. Было показано, что увеличение длительности двойной антитромбоцитарной терапии не ведёт к различиям по смертности от всех причин (отношение рисков 1,05; 95% ДИ 0,96-1,19; $p=0,33$), от сердечно-сосудистых причин (отношение рисков 1,01; 95% ДИ 0,93-1,12; $p=0,81$) и от остальных причин (отношение рисков 1,04; 95% ДИ 0,90-1,26; $p=0,66$).

(По данным: *The Lancet: Cardiology*, 2015)

Приводятся данные первых исследований препарата evolocumab (AMG 145), предназначенного для лечения семейной гиперхолестеринемии. В протоколе RUTHERFORD-2 приняло участие 39 клинических центров по всему миру, включивших 331 пациента в возрасте 18-81 год, с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших стабильную гиполипидемическую терапию, но не достигших целевых уровней липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Препарат применялся в дозе 140 мг один раз в две недели. В сравнении с плацебо он показал значительное преимущество по снижению уровня ЛНП (к 12 неделе снижение в среднем на 65,6%, $p<0,0001$). Более частыми побочными эффектами препарата, в сравнении с плацебо, были назофарингит и нежелательные явления, связанные с мышцами.

(По данным: *The Lancet: Cardiology*, 2015)

Японские авторы обращаются к влиянию потребления кофе на микрососудистую функцию. Они отмечают,

что в целом ряду исследований было показано положительное влияние кофе на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы уточнить возможный механизм, Noguchi et al. (2015) исследовали капиллярный кровоток подушечки пальца у 27 здоровых добровольцев при помощи лазерной доплерографии. Применялся декофеинизированный и обычный кофе. Спустя два дня после первого исследования проводилось второе с переключением вида кофе между группами. Показано, что кофе с кофеином умеренно, но статистически значимо, повышал артериальное давление и снижал кровоток на периферии, в отличие от кофе без кофеина. Различий в частоте сокращений сердца не было. Кроме того, кофе с кофеином существенно увеличивал постокклюзионную гиперемию и индекс микрососудистой эндотелиальной функции. Авторы заключают, что эти данные впервые позволяют хотя бы отчасти объяснить влияние кофеина на сердечно-сосудистую систему.

(По данным: *J Pharmacol Sci*, 2015)

Международная группа исследователей обратилась к вопросу потребления оливкового масла для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Silva et al. (2015) провели протокол с 69 здоровыми добровольцами, которые рандомизировались в группы ежедневного употребления 20 мл оливкового масла с низким или с высоким уровнем полифенолов в течение 6 недель. Участникам проводили измерение антиоксидантной активности крови, маркеров гликозилирования, липидов крови, а также протеомных биомаркеров ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической болезни почек в моче. Оба вида оливкового масла вели к небольшому улучшению профиля маркеров в отношении ИБС, тогда как улучшений в отношении почек и диабета не было. Авторы заключают, что потребление оливкового масла, богатого или бедного полифенолами, не влияет на биомаркеры соматического здоровья.

(По данным: *Am J Clin Nutr*, 2015)

Авторы из Саудовской Аравии сообщают о возможном кардиопротективном эффекте цинка при добавлении его к терапии сахарного диабета. Attia et al. (2015) провели лабораторное исследование применения глибенкламида с цинком. У грызунов индуцировался диабет, затем проводилось измерение ряда маркеров, среди которых окислительный стресс миокарда, фактор некроза опухоли, липиды сыворотки. Было показано, что добавление сульфата цинка в дозе 30 мг/кг массы тела к глибенкламиду достоверно и существенно снижает уровень фактора некроза опухоли в миокарде, а также повышает уровень оксида азота (II) и эндотелиального фактора роста. Уменьшается клеточная инфильтрация миокарда и отёк. Авторы не исключают потенциального применения данной комбинации для больных сахарным диабетом.

(По данным: *Pak J Pharm Sci*, 2015)

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Воробьева Н. М., Панченко Е. П.

В обзорной статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных венозными тромбозомболическими осложнениями. Наряду с данными литературы приводятся результаты собственного исследования, посвященного оптимизации длительной антикоагулянтной терапии при венозных тромбозомболических осложнениях. В частности, представлены результаты сравнения стандартной терапии нефракционированным гепарином (не менее 5 дней) и варфарином и терапии лечебными дозами эноксапарина с продлением лечения до одного месяца в амбулаторных условиях. Также обсуждаются возможности использования новых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана этексилата, ривароксана и апиксана — как для лечения острого эпизода тромбоза, так и на этапе длительного лечения. Подробно рассматривается проблема определения оптимальной продолжительности антикоагулянтной терапии и факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительного лечения. В качестве последних предлагается использовать лабораторные маркеры — Д-димер и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 7–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-7-17>

Ключевые слова: венозные тромбозомболические осложнения, антикоагулянтная терапия, эноксапарин, варфарин, новые пероральные антикоагулянты.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

Воробьева Н. М.* — д.м.н., заведующая кабинетом медицинской генетики, Панченко Е. П. — профессор, д.м.н., руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза.

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

ABK — антагонисты витамина К, ACK — ацетилсалициловая кислота, АТИФ — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОР — относительный риск, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбозомболия лёгочной артерии.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

ANTICOAGULANT THERAPY OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: PROBLEMS AND PERSPECTIVES

Vorobieva N. M., Panchenko E. P.

The review takes into consideration the problems of effectiveness and safety of anticoagulant therapy in patients with venous thromboembolic complications. together with literature data we provide the results of our own study of optimization of long-term anticoagulant therapy in venous thromboembolic complications. Particularly the results provided of comparison of standard therapy by high-molecular weight heparin (5 days or more) and warfarin and therapy by treatment dosages of enoxaparin with the prolonged treatment to one month in outpatient practice. Also the opportunities discussed for the usage of novel oral anticoagulants — dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban — as for the treatment of acute thrombosis episode, as in long-term period. The detailed view is presented at the defining of optimal duration of anticoagulant therapy and the factor influencing

the effectiveness and safety of long-term treatment. As the latter we recommend to use laboratory markers: D-dimer and thrombin-activating fibrinolysis inhibitor.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 7–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-7-17>

Key words: venous thromboembolic complications, anticoagulant therapy, enoxaparin, warfarin, novel oral anticoagulants.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболию лёгочной артерии (ТЭЛА), по-прежнему представляют собой серьёзную медико-социальную проблему, несмотря на успехи, достигнутые в их лечении и профилактике. Заболеваемость ВТЭО в общей популяции достаточно высока и составляет 1–2 случая на 1 000 человек в год [1]. Массивная ТЭЛА с поражением ствола и главных ветвей лёгочной артерии является одной из наиболее частых причин летальных исходов у госпитализированных пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля. Больные, пережившие острый эпизод ТЭЛА, в дальнейшем имеют высокий риск

возникновения хронической постэмболической лёгочной гипертензии, для которой характерны неуклонно прогрессирующее течение с развитием тяжёлой лёгочно-сердечной недостаточности, значительное снижение качества жизни и сокращение её продолжительности. Распространённый ТГВ нижних конечностей в отдалённой перспективе приводит к формированию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью вплоть до возникновения трофических язв, трудно поддающихся лечению и существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Учитывая, что ВТЭО нередко возникают у лиц молодого возраста и приводят к стойкой утрате трудоспособности, дан-

ная проблема считается не только медицинской, но и социальной.

Основой лечения больных ВТЭО является антикоагулянтная терапия. Принято выделять начальную и длительную (долгосрочную) антикоагулянтную терапию. Для начальной терапии, как правило, используют парентеральные антикоагулянты (нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный (НМГ) гепарин, фондапаринукс). Длительная терапия подразумевает назначение, главным образом, пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К (АВК), прямых ингибиторов тромбина или фактора Ха). Лишь у некоторых категорий пациентов (у беременных и онкологических больных) для длительной антикоагулянтной терапии эксперты рекомендуют использовать профилактические дозы НМГ [2]. Подавляющее же большинство пациентов, перенесших ВТЭО, длительно принимают АВК, в частности, варфарин.

По нашему мнению, оптимальная антикоагулянтная терапия ВТЭО должна решать следующие задачи: 1) начальная антикоагулянтная терапия должна быть максимально эффективной; важно быстро обеспечить терапевтический уровень антикоагуляции; 2) длительная антикоагулянтная терапия должна быть адекватной и безопасной; 3) антикоагулянтная терапия должна иметь оптимальную продолжительность; необходимы чёткие критерии для её продления/прекращения.

Стандартная терапия ВТЭО, включающая короткий курс НФГ с последующим приёмом варфарина, достаточно эффективна, однако, не лишена недостатков. Основными проблемами при назначении НФГ являются низкая биодоступность (около 30% после подкожной инъекции) и связанный с ней плохо предсказуемый антикоагулянтный эффект, необходимость лабораторного контроля над терапией, нередкое развитие тромбоцитопении и геморрагические осложнения. Определённые трудности при использовании НФГ связаны с обеспечением адекватной антикоагуляции в начале лечения. Результаты исследований ESSENCE, INTERACT и SYNERGY продемонстрировали, что более чем у 68% больных острым коронарным синдромом значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не достигали терапевтического диапазона в первые 12 часов лечения. Похожие результаты были получены и у больных ВТЭО. По данным Hylek E. M. et al. [3], при длительности терапии НФГ не менее 3 дней только у 7% больных ВТЭО значения АЧТВ соответствовали терапевтическому диапазону в каждый из четырёх последовательных дней лечения. Хотя для больных ВТЭО, в отличие от острого коронарного синдрома, допускается терапия НФГ без контроля АЧТВ, она менее эффективна. По некоторым данным [4], именно с субтерапевтическими значени-

ями АЧТВ в первые 24 часа лечения ассоциирована более высокая частота рецидивов ВТЭО.

Дальнейшая терапия варфарином также имеет ряд особенностей, ограничивающих их применение. К ним относятся “узкое” терапевтическое окно, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия варфарина, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), а также серьёзные кровотечения, частота возникновения которых составляет около 1,5% в год. Кроме того, начало действия варфарина наступает не сразу (через 12-72 часа), а насыщение препаратом в среднем заканчивается к восьмому дню. Именно поэтому для достижения устойчивого терапевтического эффекта варфарина необходим подбор индивидуальной дозы, который требует времени и нередко длится 2-3 недели.

Согласно существующим рекомендациям [2, 5-6], начинать приём АВК необходимо с первого дня лечения эпизода ВТЭО одновременно с парентеральными антикоагулянтами, при этом минимальная длительность курса гепаринотерапии должна составлять не менее 5 дней. Из-за того, что практически все эпизоды ВТЭО требуют госпитализации, считается, что такой подход позволяет подобрать дозу АВК к выписке из стационара, поскольку, в соответствии с рекомендациями, отмена парентеральных антикоагулянтов возможна только при достижении терапевтических значений МНО (2,0-3,0). Однако на практике подобрать дозу АВК в стационаре удаётся менее чем у половины госпитализированных больных ВТЭО, что подтверждают и наши собственные данные. Обращаем внимание читателей, что данную статью мы будем иллюстрировать результатами собственного исследования [7], посвящённого оптимизации антикоагулянтной терапии (как начальной, так и длительной) у 111 больных ВТЭО.

По нашим данным, среди 80 из 111 больных ВТЭО, получивших стационарное лечение в хирургическом отделении одной из московских больниц, подобрать дозу варфарина в период госпитализации и достичь целевых значений МНО на момент выписки удалось лишь у 30% из них. При средней длительности госпитализации 17 дней продолжительность приёма варфарина на момент выписки составляла в среднем 10 дней. После выписки пациенты были включены в наше исследование и продолжили лечение в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ. Первый визит в кардиологический центр происходил в среднем через 5 дней после выписки из стационара. Значения МНО, измеренные при первом визите, варьировали от 0,88 до 6,21. В 44% случаев значения МНО не достигали терапевтического диапазона, в 26% — превышали

целевой уровень и только у 30% больных находились в пределах целевых значений (МНО 2,0–3,0).

В нашей стране стационарным лечением больных ВТЭО традиционно занимаются хирурги, а на амбулаторном этапе эти пациенты чаще попадают в поле зрения терапевтов или кардиологов. Отсутствие преемственности между стационаром и поликлиникой, лечение тромбозов врачами разных специальностей, нередкое отсутствие должного лабораторного контроля над терапией и недостаток специальных знаний у врачей приводят к тому, что больные не получают адекватной антикоагулянтной терапии именно в первый месяц после эпизода ВТЭО. Между тем, создание адекватной антикоагуляции особенно важно на начальном этапе лечения, когда тромб “свежий”, а вероятность его лизиса выше.

Накопленные к настоящему времени данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что высокий риск развития неблагоприятных исходов ВТЭО (рецидивы ТГВ и/или ТЭЛА, возникновение посттромбофлебитической болезни и постэмболической лёгочной гипертензии) в большинстве случаев обусловлен недостаточно эффективной начальной антикоагулянтной терапией, а также недостаточной степенью антикоагуляции и длительностью лечения антикоагулянтами на амбулаторном этапе. Кроме того, риск неблагоприятных исходов ВТЭО зависит и от индивидуальных особенностей пациентов, наличия или отсутствия у них факторов риска (в том числе генетических), а также от состояния системы гемостаза.

Очевидно, что для эффективной профилактики рецидивов и улучшения отдалённых исходов ВТЭО необходимо максимально быстро обеспечить адекватный (терапевтический) уровень антикоагуляции. Для этого следует использовать антикоагулянты с быстрым началом действия и высокой биодоступностью, например, НМГ, обладающие рядом преимуществ перед НФГ. Однако недостаточно правильно выбрать антикоагулянт, важно также определить оптимальную продолжительность лечения. Одним из способов повышения эффективности антикоагулянтной терапии может быть продление курса лечения парентеральными антикоагулянтами (в частности, НМГ) свыше рекомендованных 5 дней.

Идея продления терапии НМГ не нова. Предпосылками для её реализации послужили результаты трёх исследований, выполненных у онкологических больных с эпизодом ВТЭО [8–10]. Во всех этих работах использовали один из НМГ — дальтепарин, который назначали в лечебных дозах в первый месяц терапии и в профилактических — в последующие 5 месяцев. Было показано, что по сравнению с приёмом АВК терапия дальтепарином была связана с меньшей частотой рецидивов ВТЭО в одном исследовании [8] и меньшей частотой кровотечений — в другом [10]. При объединении результатов трёх исследований

относительный риск (ОР) составил 0,56 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,82) для рецидива ВТЭО; 1,01 (95% ДИ 0,62–1,64) для большого кровотечения; 0,92 (95% ДИ 0,78–1,10) для смертности. Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать использование НМГ у онкологических больных с эпизодом ВТЭО в первые 6 месяцев лечения с последующим продлением терапии АВК или НМГ неопределённо долго или до излечения рака.

Поскольку целесообразность продления терапии НМГ у всех больных ВТЭО окончательно не ясна, нами было выполнено сравнение эффективности и безопасности двух режимов начальной антикоагулянтной терапии эпизода ВТЭО — стандартного, включающего короткий курс НФГ с последующим приёмом варфарина (n=80), и альтернативного, подразумевающего назначение лечебных доз эноксапарина (1 мг/кг каждые 12 часов) с продлением терапии до одного месяца в амбулаторных условиях (n=31). Так как лечение эноксапарином начинали в стационаре и продолжали в амбулаторных условиях, то мы посчитали, что использование эноксапарина позволит не только быстро создать адекватный и стабильный уровень антикоагуляции, а продление терапии до одного месяца — обеспечить терапевтический уровень антикоагуляции в период между выпиской из стационара и первым визитом в поликлинику к терапевту или кардиологу, но и в дальнейшем без лишних проблем перевести пациентов с эноксапарина на приём варфарина.

Продление терапии эноксапарином до одного месяца оказалось значительно эффективнее традиционного лечения в отношении уменьшения количества венозных окклюзий [11–13]. Преимущества эноксапарина проявлялись уже в первый месяц лечения и сохранялись на протяжении последующих 17 месяцев (рис. 1). Для оценки влияния начальной антикоагулянтной терапии на реканализацию венозных окклюзий из каждой группы было попарно отобрано по 15 человек только с окклюзивными тромбами. В группе эноксапарина реканализация окклюзивно тромбированных вен, действительно, наступала быстрее и была достигнута в первые 3 месяца у всех больных (рис. 2). В то же время, у 20% больных, получивших НФГ и варфарин, реканализация окклюзий не произошла и через 12 месяцев лечения. Однофакторный анализ показал, что продление терапии эноксапарином до одного месяца в 2,5 раза увеличивает вероятность реканализации окклюзий в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии (относительная вероятность 2,52; 95% ДИ 1,06–5,97; p=0,036) [12, 14].

Преимущества эноксапарина над традиционной терапией НФГ связаны, на наш взгляд, с более быстрым созданием адекватной антикоагуляции. Эффективность эноксапарина обусловлена его биологиче-

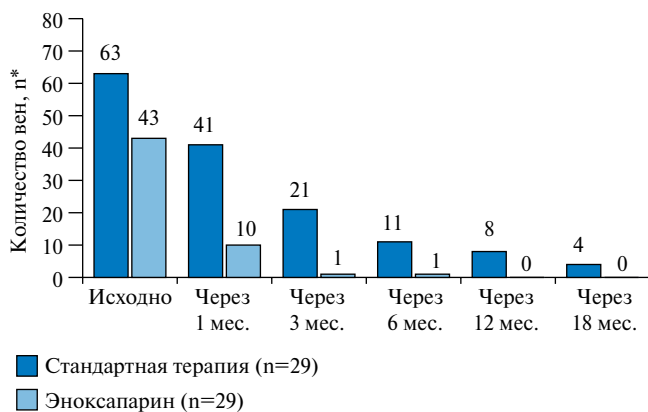


Рис. 1. Динамика количества окклюзивно тромбированных вен в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО (n=58).

Примечание: * — количество вен представлено в виде суммы абсолютных чисел.

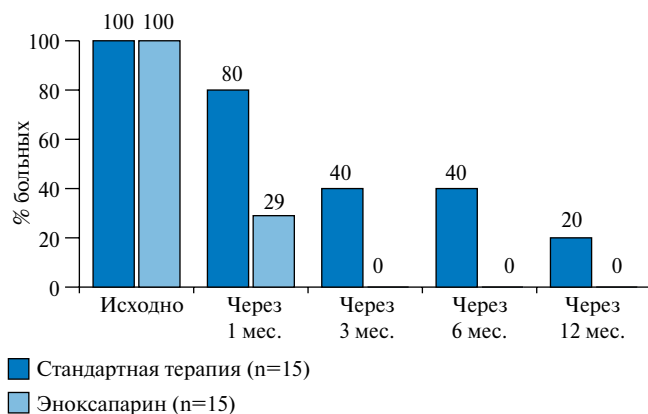


Рис. 2. Динамика количества больных с окклюзивными тромбами в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии (n=30).

скими и фармакокинетическими свойствами, а именно высокой биодоступностью, приближающейся к 100%, и преимущественно анти-Ха фактор — активностью в сравнении с НФГ. В отличие от варфарина, действие эноксапарина начинается практически сразу после инъекции, достигает максимума через 3-4 часа и продолжается 12 часов и более, что позволяет получить быстрый, более стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект.

Наличие у НФГ и эноксапарина антитромбиновой активности частично объясняет механизм лизиса тромбов под действием этих препаратов. Гепаринотерапия снижает тромбообразование, в результате чего образуется меньшее количество тромбина и в меньшей степени ингибируется эндогенный фибринолиз (за счёт уменьшения активации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ)). Превосходства эноксапарина над НФГ в комбинации с варфарином в отношении лизиса тромбов, на наш взгляд, связаны именно с более выраженным ингибированием АТИФ под действием эноксапарина, причём этот эффект является резуль-

татом продления терапии эноксапарином до одного месяца.

В одной из наших работ [15] мы подробно изложили практические аспекты продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях, включая особенности перевода больных с терапии эноксапарином на приём варфарина и подбора дозы варфарина эмпирическим путём, а также обсудили клинические примеры успешного использования эноксапарина в сложных ситуациях (у онкологических больных, при исходной тромбоцитопении, в сочетании с двойной антитромботической терапией и т.д.). Собственный опыт перевода больных с эноксапарина на варфарин в амбулаторных условиях показал, что, строго придерживаясь существующих алгоритмов [16], для подбора адекватной поддерживающей дозы варфарина у большинства пациентов требуется около 10 дней.

Наше исследование с эноксапарином было спланировано и начато в 2006г, до появления на отечественном фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана этексилата (далее — дабигатран), ривароксабана и апиксабана. В отличие от варфарина, механизм действия которого заключается в снижении синтеза в печени четырёх витамин-К-зависимых факторов свёртывания (II, VII, IX и X), новые антикоагулянты избирательно воздействуют на каскад коагуляции и блокируют только один фактор свёртывания крови. Так, дабигатран является прямым ингибитором фактора Па, а ривароксабан и апиксабан — прямыми ингибиторами фактора Ха. Кроме селективного механизма действия, данные препараты отличаются от варфарина тем, что назначаются в фиксированных дозах, не требуют регулярного лабораторного контроля и не взаимодействуют с пищей, а их взаимодействия с лекарствами ограничены несколькими препаратами (табл. 1). Поэтому использование новых пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике представляется более удобным и менее обременительным как для врачей, так и для пациентов.

Все три препарата были исследованы у больных ВТЭО. Так, возможности новых антикоагулянтов в лечении острого эпизода ВТЭО были изучены в исследованиях RE-COVER (дабигатран), EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE (ривароксабан) и AMPLIFY (апиксабан), а целесообразность продления антикоагулянтной терапии после завершения основного курса лечения оценили в исследованиях EINSTEIN-Extension (ривароксабан) и AMPLIFY-EXT (апиксабан).

В исследовании RE-COVER [17] у больных ВТЭО сравнили 6-месячную терапию дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг дважды в день с традиционным лечением парентеральными антикоагулянтами (преимущественно НМГ) и варфарином (МНО 2,0-3,0).

Таблица 1

Фармакология варфарина и новых пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	II, VII, IX, X (витамин-К-зависимые)	IIa	Ха	Ха
Кратность приёма	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Доза	Индивидуальная	150 мг x 2 раза в день 110 мг x 2 раза в день	20 мг x 1 раз в день 15 мг x 1 раз в день при ХПН	5 мг x 2 раза в день 2,5 мг x 1 раз в день
Максимальный эффект	3-5 дней	1 час	2,5-4 часа	3 часа
Период полувыведения	40 часов	12-14 часов	7-11 часов	12 часов
Выведение почками (%)	0	80	35	25
Взаимодействие	Со многими лекарствами и пищевыми продуктами	Ингибиторы Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)
Необходимость лабораторного контроля	Да	Нет	Нет	Нет
Антидот	Витамин К ₁ (нет в РФ)	Нет	Нет	Нет

В исследованиях EINSTEIN-DVT [18] и EINSTEIN-PE [19] сравнили монотерапию ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее 20 мг 1 раз в день) в течение 3-12 месяцев со стандартной терапией эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0). В исследовании AMPLIFY [20] 6-месячную терапию апиксабаном (10 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней, далее 5 мг 2 раза в день) также сравнили с лечением эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0).

Результаты этих исследований были подробно рассмотрены нами в ранее опубликованных обзорах [21-23]. В целом все новые антикоагулянты оказались как минимум столь же эффективными в отношении вторичной профилактики ВТЭО, как и варфарин, при сопоставимой или даже превосходящей варфарин безопасности (в частности, по сравнению с варфарином терапия апиксабаном ассоциировалась со снижением риска любых кровотечений на 56%). Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать дабигатран, ривароксабан и апиксабан для лечения острого эпизода ВТЭО.

Отличительной особенностью исследований с ривароксабаном и апиксабаном являлось использование данных препаратов в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов) для лечения острого эпизода ВТЭО. Эффективность подобного подхода к лечению обусловлена тем, что новые пероральные антикоагулянты, как и парентеральные, действуют быстро и реализуют максимальный антикоагулянтный эффект уже через 1-4 часа после приёма внутрь. Учитывая, что среди данных препаратов дабигатран проявляет антикоагулянтное действие максимально быстро (через 1 час), можно предположить, что возможности его использования в качестве монотерапии станут предметом дальнейших исследо-

ваний. Очевидно, что с практической точки зрения монотерапия пероральными антикоагулянтами более проста и удобна как для врачей, так и для пациентов, поэтому, безусловно, будет востребована в повседневной клинической практике. Вместе с тем нужно отметить, что влияние терапии новыми антикоагулянтами на проходимость глубоких вен и лизис тромбов в этих исследованиях не оценивали, поэтому полученные нами результаты в исследовании с эноксапарином по-прежнему актуальны.

Длительная антикоагулянтная терапия является продолжением начальной и начинается после завершения лечения парентеральными антикоагулянтами или тромболитиками. Длительная антикоагулянтная терапия преследует 2 цели: 1) завершение лечения острого эпизода ВТЭО; 2) профилактика новых эпизодов ВТЭО. Во время ранней фазы длительной терапии (в первые 3 месяца) преобладает лечение острого эпизода ВТЭО; в позднюю фазу (после первых 3 месяцев) — профилактика новых эпизодов ВТЭО. При упоминании длительной антикоагулянтной терапии часто используют понятие “неопределённо долгая” антикоагуляция, под которой подразумевают приём антикоагулянтов без запланированной даты прекращения терапии, но который, тем не менее, может быть остановлен в любой момент в связи с увеличением риска кровотечения или изменением состояния пациента.

Поскольку наше исследование было организовано и выполнено до появления в рутинной клинической практике новых пероральных антикоагулянтов, все больные ВТЭО в нашей работе длительно принимали варфарин. Продолжительность приёма варфарина варьировала от 1 до 18 (медиана 18) месяцев. За это время у всех больных было выполнено 2 317 измерений МНО. Только половина (51%) всех значений

МНО находилась в границах терапевтического диапазона (2,0-3,0), 34% не достигали целевых значений и 15% превышали их. Процент измерений МНО, соответствующий целевым значениям, был несколько ниже в первом полугодии (47%) по сравнению со вторым (55%) и третьим (55%) полугодиями терапии варфарином. Менее стабильный уровень антикоагуляции в первом полугодии объясняется тем, что на подбор дозы варфарина, обеспечивающей поддержание значений МНО в границах терапевтического диапазона, потребовалось довольно много времени. Более того, частота рецидивов ТГВ и геморрагических осложнений оказалась выше в первые 6 месяцев лечения (что, впрочем, совпадает с результатами многих исследований) и была обусловлена, в том числе, и тем, что у многих больных поддерживающую дозу варфарина не удалось подобрать быстро.

Достаточно “средний” уровень антикоагуляции в нашей работе отражает реальную клиническую практику и указывает на необходимость создания в нашей стране специализированных коагуляционных клиник для контроля МНО. Вместе с тем, результаты крупных хорошо организованных исследований и многолетний практический опыт врачей во всём мире свидетельствуют о том, что постоянное поддержание значений МНО в пределах целевых значений (2,0-3,0) — довольно трудная для исполнения задача даже у мотивированных пациентов с высокой приверженностью лечению. В исследованиях с новыми антикоагулянтами [17-20] у больных, получавших варфарин, процент измерений МНО, соответствовавший целевым значениям, на фоне длительного лечения варьировал от 53% до 73% и в среднем составил 57-60%, что, по мнению исследователей, является вполне приемлемым показателем и характеризует качество достигнутой антикоагуляции как хорошее. Одним из способов повышения адекватности длительной терапии может быть использование вместо варфарина новых пероральных антикоагулянтов.

Несомненным преимуществом новых антикоагулянтов перед варфарином является не только быстрое начало действия, но и применение в фиксированных дозах, минимальные лекарственные взаимодействия и отсутствие необходимости контроля МНО, что особенно важно при длительном лечении. В отличие от варфарина, эффект новых антикоагулянтов не зависит от носительства генетических полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*. Результаты уже упоминавшихся нами исследований RE-COVER, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и AMPLIFY указывают на то, что новые антикоагулянты являются эффективным средством вторичной профилактики, достаточно безопасны при длительном применении и могут быть привлекательной альтернативой варфарину. Нужно отметить, что на данный момент опыт использования новых антикоагулянтов в клинических исследова-

ниях у больных ВТЭО исчисляется всего 6-12 месяцами, что несколько ограничивает их применение свыше указанного периода. В то же время, уже имеется положительный опыт длительного (более 4 лет) лечения дабигатраном у больных фибрилляцией предсердий [24]. Имеются основания полагать, что дальнейшие исследования подтвердят эффективность и безопасность новых антикоагулянтов и при более длительном (свыше 12 месяцев) лечении ВТЭО.

Основным побочным эффектом антикоагулянтной терапии являются геморрагические осложнения. Даже при тщательном контроле и соблюдении пациентами всех рекомендаций врача не всегда удаётся их избежать. В последние годы было установлено, что, кроме традиционных факторов риска кровотечений, риск геморрагических осложнений определяется генетическими особенностями пациентов и зависит от носительства полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, контролирующих индивидуальную чувствительность к варфарину. Многочисленные исследования, включая нашу работу [25], показали, что носителям мутантных аллелей *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и генотипов *GA*, *AA VKORC1* требуются меньшие поддерживающие дозы варфарина (как правило, менее 5 мг/сут), у них выше частота геморрагических осложнений, особенно в дебюте лечения при подборе дозы варфарина, и чаще возникают эпизоды беспричинного повышения МНО >3,0. Вместе с тем, генетические особенности пациентов “ответственны” примерно за треть всех геморрагических осложнений. У ряда пациентов установить причину кровотечений не удаётся даже при всестороннем обследовании.

В нашем исследовании у 29 больных ВТЭО в течение 18 месяцев лечения варфарином возникли 42 геморрагических эпизода (у 9 пациентов отмечали повторные кровотечения). Мы обратили внимание, что только четверть (24%) всех кровотечений были спровоцированы травмами, приёмом алкоголя или лекарств, повышающих МНО. Подавляющее большинство (76%) геморрагических осложнений оказались спонтанными (беспричинными). Кроме того, почти половина всех кровотечений возникла при терапевтических (МНО 2,0-3,0) или субтерапевтических (МНО <2,0) значениях МНО. С целью поиска возможной причины таких кровотечений нами был изучен новый коагуляционный показатель — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза — это компонент фибринолитической системы, участвующий в регуляции баланса между процессами коагуляции и фибринолиза. Это профермент, наиболее мощным активатором которого является комплекс тромбин/тромбомодулин. Поскольку активация АТИФ зависит от генерации тромбина, логично предположить, что АТИФ может быть одним из факторов, влияющих на эффективность и безопасность

антикоагулянтной терапии. К тому же, единичные исследования [26-27] показали, что высокий уровень АТИФ ассоциируется с 2-кратным повышением риска рецидива ТГВ. Влияние АТИФ на риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии пока не изучено.

В нашей работе уровень АТИФ у больных ВТЭО, получающих варфарин, варьировал от 50 до 217% (медиана 106, интерквартильный размах 90-133). Распределение содержания АТИФ было непараметрическим (рис. 3), поэтому был использован квартильный анализ. Значения АТИФ менее 90% (ниже 25-го процентиля) были расценены нами как “низкие”, а превышающие 90% (выше 25-го процентиля) считали “высокими”. Это деление весьма условно, поскольку уровень АТИФ у больных тромбозами изучен мало.

Для уточнения взаимосвязи АТИФ с риском кровотечений проанализировали только больных с наличием кровотечений (n=24), при этом у 5 из них содержание АТИФ было “низким”. У больных с “низким” уровнем АТИФ частота спонтанных кровотечений оказалась существенно выше, чем у больных с “высоким” его содержанием (рис. 4). По данным однофакторного анализа, уровень АТИФ менее 90% ассоциировался с 4-кратным увеличением риска спонтанных кровотечений (ОР 4,16; 95% ДИ 1,04-16,65; p=0,044). Важно, что у больных с “низким” уровнем АТИФ абсолютно все кровотечения произошли на фоне целевых значений МНО (рис. 5). По данным однофакторного анализа уровень АТИФ менее 90% ассоциировался с 6-кратным увеличением риска кровотечений при целевых значениях МНО (ОР 6,06; 95% ДИ 1,35-27,24; p=0,019). Таким образом, у больных ВТЭО с наличием геморрагических осложнений “низкий” уровень АТИФ может быть одной из возможных причин спонтанных кровотечений и кровотечений на фоне терапевтических значений МНО [28-29]. Данная находка, безусловно, должна быть подтверждена в крупных проспективных клинических исследованиях.

Кроме обеспечения безопасности антикоагулянтной терапии, важно правильно определить её продолжительность у каждого пациента. Американские [2], европейские [5] и российские [6] эксперты едины во мнении, что минимальная длительность антикоагулянтной терапии у всех больных ВТЭО должна составлять 3 месяца. Оптимальная же продолжительность антикоагулянтной терапии после эпизода ВТЭО в настоящее время не известна. Поскольку имеются данные, что у больных, получающих антикоагулянтную терапию, риск рецидива ВТЭО ниже, чем у пациентов, прекративших приём антикоагулянтов, в большинстве случаев эксперты рекомендуют неопределённо долгую антикоагулянтную терапию. Считается, что антикоагулянтная терапия должна

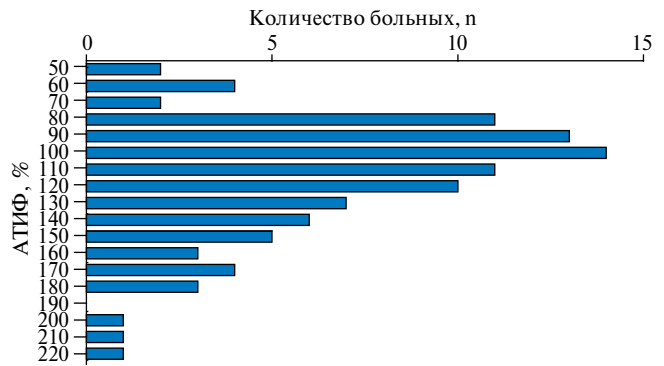


Рис. 3. Распределение содержания АТИФ у больных ВТЭО на фоне приёма варфарина.

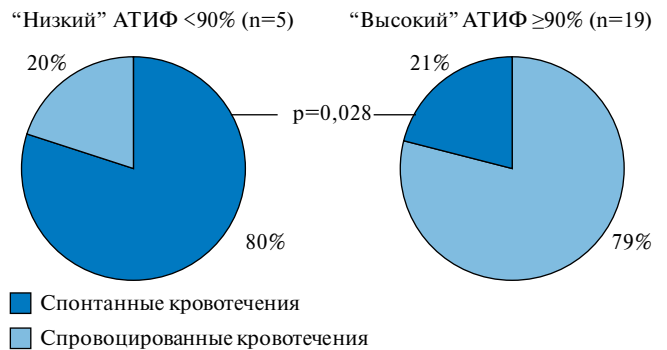


Рис. 4. Уровень АТИФ и риск спонтанных кровотечений (n=24).

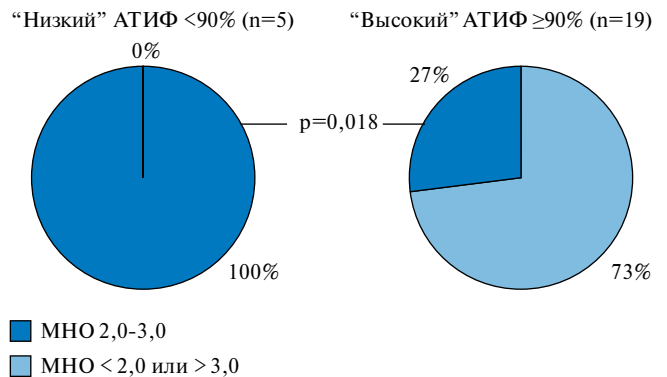


Рис. 5. Уровень АТИФ и риск кровотечений в терапевтическом диапазоне значений МНО (n=24).

быть продолжена до тех пор, пока потенциальная польза (предотвращение рецидивов ВТЭО) превышает риск осложнений. Для того чтобы сопоставить риски, следует оценить вероятность рецидива ВТЭО в случае прекращения антикоагулянтной терапии и риск развития кровотечения в том случае, если антикоагулянтная терапия будет продолжена. По мнению многих исследователей, риск рецидива ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии в значительной степени определяется двумя факторами: 1) эффективностью лечения острого эпизода

ВТЭО; 2) индивидуальным риском рецидива ВТЭО у конкретного пациента. Факторы, определяющие риск кровотечений на фоне приёма антикоагулянтов, также хорошо известны.

Индивидуальный риск рецидива ВТЭО зависит от наличия или отсутствия у пациента факторов риска тромбоза. Известно, что венозный тромбоз — это многофакторное заболевание, в развитие которого свой вклад вносят хронические заболевания и состояния, способствующие гиперкоагуляции, генетические факторы, индивидуальные особенности пациентов, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды. Некоторые из этих факторов одновременно являются и предикторами рецидивов ВТЭО. Многочисленные исследования показали, что предикторами рецидивов ВТЭО являются мужской пол, идиопатический (беспричинный) эпизод ВТЭО, наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования. Вместе с тем, имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для создания специальных шкал стратификации риска рецидива ВТЭО, поэтому адекватно оценить риск рецидива ВТЭО у конкретного пациента довольно сложно. Исследователи всё больше склоняются к тому, что для прогнозирования риска рецидива ВТЭО следует использовать какой-либо биохимический маркёр, поиск которого целесообразно проводить среди компонентов свёртывающей и фибринолитической систем крови. Такой маркёр был найден, им оказался Д-димер.

Д-димер — лабораторный маркёр фибринообразования, повышенный уровень которого свидетельствует об активации каскада коагуляции. При подозрении на наличие ВТЭО определение Д-димера — важнейший лабораторный тест, обладающий высокой чувствительностью и средней специфичностью, а также высокой отрицательной прогностической значимостью, что при нормальных значениях Д-димера позволяет надёжно исключить тромбоз с вероятностью 98%.

Несколько лет назад появилось предположение о наличии у Д-димера, кроме диагностической, ещё и прогностической значимости, что впоследствии нашло подтверждение в некоторых исследованиях [30–33]. Отличительной особенностью всех этих работ является изучение прогностической значимости Д-димера после прекращения антикоагулянтной терапии. Было показано, что повышенный уровень Д-димера, измеренный через 3–4 недели после прекращения лечения антикоагулянтами, соотносится с повышенным риском рецидива ВТЭО. Так появилось предположение, что определение Д-димера может помочь в оптимизации антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО.

Для проверки этой гипотезы было организовано проспективное многоцентровое исследование

PROLONG [34]. В этом исследовании пациенты с идиопатическим эпизодом ВТЭО принимали АВК не менее 3 месяцев. Через 1 месяц после прекращения приёма антикоагулянтов выполнили определение Д-димера. Пациентам с нормальным уровнем Д-димера антикоагулянтную терапию не возобновляли. Больных с повышенным содержанием Д-димера рандомизировали в 2 подгруппы — возобновления лечения АВК и контрольную. В подгруппе больных с повышенным Д-димером, которым возобновили терапию АВК, суммарная частота осложнений (рецидивы ВТЭО + кровотечения) оказалась значительно ниже, чем в контрольной подгруппе (2,0 против 10,9 на 100 человеко-лет), и даже несколько ниже, чем у больных с нормальным Д-димером, у которых частота рецидива ВТЭО составила 4,4 на 100 человеко-лет. Таким образом, результаты первой фазы исследования показали, что пациентам с повышенным Д-димером целесообразно возобновить терапию АВК. Однако из-за относительно высокой частоты рецидивов ВТЭО у больных с нормальным Д-димером этот показатель пока не может служить критерием оптимизации дальнейшего лечения. Авторы предположили, что однократное определение Д-димера недостаточно информативно, поэтому исследование решили продолжить, включив в него периодическое измерение Д-димера после прекращения первого курса терапии АВК.

В отличие от данных исследований, в нашей работе была изучена прогностическая значимость Д-димера на фоне антикоагулянтной терапии, а не после её прекращения, что, по нашему мнению, повышает ценность Д-димера как маркёра “достаточности” терапии антикоагулянтами.

В нашей работе исходное содержание Д-димера было измерено в среднем через 30 дней от момента появления симптомов ВТЭО. Уровень Д-димера варьировал от 0,02 до 9,92 (медиана 1,05, интерквартильный размах 0,49–1,99) мкг/мл, при этом превышал норму у 74% больных. Измерение содержания Д-димера в динамике на протяжении 18 месяцев показало, что на фоне антикоагулянтной терапии у большинства пациентов его уровень снижается до нормы уже в течение первого месяца лечения. Однако, несмотря на то, что за первый месяц лечения количество больных с повышенным уровнем Д-димера уменьшилось почти в 3 раза (с 74% до 26%, $p < 0,001$), через 1 месяц лечения содержание Д-димера по-прежнему превышало норму у каждого четвёртого пациента, что было прогностически неблагоприятно. Сохранение повышенного уровня Д-димера через 1 месяц лечения оказалось одним из двух независимых предикторов рецидива ТГВ в течение 18 месяцев — ОР 8,1 (95% ДИ 1,9–34,8; $p = 0,005$) [35]. Кроме того, у 28% больных имел место, по крайней мере, один эпизод повышения Д-димера на протяжении

последующих 17 месяцев лечения. Мы обнаружили взаимосвязь между такими эпизодами и возникновением рецидива ТГВ в последующем, т.е. эпизоды повышения Д-димера “предсказывали” появление рецидива. Собственные наблюдения дали нам основание рассматривать повышенный уровень Д-димера во время лечения (исключая исходный) как показание для продления антикоагулянтной терапии на неопределённо долгий срок [36].

В настоящее время отсутствуют чётко сформулированные показания для прекращения или продления антикоагулянтной терапии, поэтому такие критерии были определены нами самостоятельно на основании анализа данных литературы и с учётом современных отечественных и зарубежных рекомендаций по лечению ВТЭО. В нашей работе показаниями для неопределённо долгой антикоагулянтной терапии считали: 1) повторный эпизод ВТЭО; 2) идиопатический эпизод ВТЭО; 3) повышенный уровень Д-димера ($\geq 0,5$ мкг/мл) на фоне антикоагулянтной терапии (за исключением исходного); 4) мутации генов *F5 1691G/A Leiden* и/или *F2 20210G/A*; 5) мерцательную аритмию; 6) хроническую сердечную недостаточность; 7) механические протезы сердечных клапанов; 8) внутрисердечный тромбоз; 9) наличие кава-фильтра; 10) рецидив ВТЭО на фоне антикоагулянтной терапии в период наблюдения; 11) активный рак и/или химиотерапию; 12) лёгочную гипертензию любой этиологии; 13) семейный анамнез ТГВ/ТЭЛА; 14) антифосфолипидный синдром; 15) аномалии развития сосудов, препятствующие нормальному венозному оттоку; 16) ультразвуковые признаки остаточного тромбоза в глубоких венах конечностей. Антикоагулянтную терапию продолжали при наличии у больного хотя бы одного из перечисленных выше критериев.

Результаты нашей работы показали, что большинство (70%) пациентов, перенесших эпизод ВТЭО, имеют показания для неопределённо долгой антикоагулянтной терапии. Прекращение приёма варфарина оказалось возможным только у 30% больных ВТЭО, включённых в исследование. Интересно отметить, что наиболее частым показанием для неопределённо долгой антикоагулянтной терапии у больных с первым эпизодом ВТЭО был повышенный уровень Д-димера в период лечения антикоагулянтами.

Целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного курса лечения до конца не ясна и является предметом дебатов. Известно, что после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО остаётся довольно высоким в течение многих лет. Этот риск особенно высок среди больных с идиопатическим эпизодом ВТЭО, частота рецидивов ВТЭО у которых достигает 20% в течение 2 лет после прекращения терапии АВК [37–39]. Продление лечения антикоагулянтами, без-

условно, снижает риск рецидива ВТЭО, но ассоциируется с увеличением риска кровотечения, а также требует регулярного лабораторного контроля над терапией. Поэтому считается, что приём антикоагулянтов может быть продолжен в том случае, если ожидаемая польза от продления терапии преобладает над потенциальным риском кровотечения.

В последние годы появились данные, свидетельствующие о целесообразности продления антикоагулянтной терапии после завершения основного курса лечения антикоагулянтами. На это указывают результаты двух исследований с новыми пероральными антикоагулянтами — EINSTEIN-Extension с ривароксабаном и AMPLIFY-EXT с апиксабаном. В исследовании AMPLIFY-EXT [40] сравнили между собой и с плацебо лечебную (5 мг 2 раза в день) и профилактическую (2,5 мг 2 раза в день) дозы апиксабана. В EINSTEIN-Extension [18] ривароксабан (20 мг 1 раз в день) также сравнили с плацебо. Длительность лечения составила 6 или 12 месяцев в EINSTEIN-Extension и 12 месяцев в AMPLIFY-EXT. Оба исследования продемонстрировали существенные преимущества продления антикоагулянтной терапии в сравнении с плацебо. Так, например, приём ривароксабана сопровождался снижением ОР рецидива на 82% при невысоком риске серьёзных кровотечений. Обе дозы апиксабана также оказались достаточно эффективными и безопасными в отношении вторичной профилактики ВТЭО.

Обсуждая вопросы продления антикоагулянтной терапии сверх основного курса лечения, было бы неправильно обойти вниманием ацетилсалициловую кислоту (АСК), хотя она и не является антикоагулянтом. Длительное время считалось, что АСК вообще не должна применяться ни для первичной, ни для вторичной профилактики ВТЭО. Однако совсем недавно стали доступны результаты исследований ASPIRE [41] и WARFASA [42], которые продемонстрировали эффективность и безопасность низких доз АСК во вторичной профилактике ВТЭО. В этих работах АСК (100 мг/сут) или плацебо назначали после завершения основного 6–18-месячного лечения АВК. Длительность приёма АСК/плацебо составила 2 года в исследовании WARFASA и 4 года — в ASPIRE. Мета-анализ [42], объединивший оба исследования, обнаружил значительные преимущества низких доз АСК над плацебо и продемонстрировал снижение риска как рецидива ВТЭО на 32% ($p=0,007$), так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 34% ($p=0,002$) без повышения риска кровотечений. Таким образом, в ряде случаев у больных ВТЭО, завершивших основной курс лечения антикоагулянтами, АСК может быть рекомендована как альтернатива пероральным антикоагулянтам или отсутствию лечения. В первую очередь это касается пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО, которые по разным причинам не могут или не хотят принимать

пероральные антикоагулянты. У таких пациентов следует рассмотреть возможность назначения АСК.

Заключение

Эффективность первого месяца лечения определяет дальнейший прогноз больных ВТЭО. По нашим данным, именно в первый месяц происходит реканализация более половины всех окклюзивно тромбированных вен, при этом отсутствие реканализации окклюзий в течение первого месяца на 90% снижает вероятность полного лизиса тромбов в дальнейшем [7]. С другой стороны, сохранение повышенного уровня Д-димера через 1 месяц лечения является предиктором неблагоприятного прогноза. Поэтому принципиально важными задачами первого месяца терапии являются достижение реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен и нормализация исходно повышенного уровня Д-димера. Наш опыт показал, что для решения указанных задач

выбор эноксапарина в качестве антикоагулянта для начальной терапии и продление лечения до одного месяца представляется целесообразным и обоснованным. Нельзя исключить, что подобную эффективность могут продемонстрировать другие представители семейства НМГ или фондапаринукс, поскольку таких исследований до настоящего времени не было. Появление в последние годы новых пероральных антикоагулянтов, безусловно, расширяет наши возможности в лечении больных ВТЭО как в остром периоде, так и на этапе длительной терапии. Особенно перспективным представляется использование данных препаратов в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов). На самом деле не так важно, какой именно препарат будет использован для лечения тромбоза, главное — максимально рано и быстро обеспечить адекватную антикоагуляцию, т.к. от этого зависят результаты лечения и прогноз больных ВТЭО.

Литература

- Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e419S-e494S.
- Hylek EM, Regan S, Henault LE, et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 621-7.
- Hull RD, Rasch GE, Brant RF, et al. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2562-8.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-80.
- Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prophylaxis of venous thromboembolic complications. *Phlebology* 2010; 4 (1): 4-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. Флебология 2010; 4 (1): 4-37).
- Vorobyeva NM. Optimization of long-term anticoagulant therapy in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Avtoref. dis. doct. med. nauk. M., 2013: 42 str.* Russian (Воробьева Н.М. Оптимизация длительной антикоагулянтной терапии при тромбозах глубоких вен и тромбозомболии лёгочной артерии. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2013: 42 с).
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Kirienko AI, et al. Warfarin or enoxaparin: what to appoint to the patient with venous thrombosis in the first month of treatment? *Terapevticheskiy arkhiv* 2009; 81 (9): 57-61. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И. и др. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? Терапевтический архив 2009; 81 (9): 57-61).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Ermolina OV, et al. Extension of enoxaparin therapy until one month promotes the recanalization of occlusive thrombosed deep veins. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011; 83 (8): 33-7. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Ермолина О.В. и др. Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен. Терапевтический архив 2011; 83 (8): 33-7).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Improvement of the recanalization of deep veins and "outcomes" of venous thromboembolic complications at the prolonged enoxaparin therapy. *Angiology and vascular surgery* 2011; 17 (1): 87-94. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Улучшение реканализации глубоких вен и "исходы" венозных тромбозомболических осложнений при продлённой терапии эноксапарином. Ангиология и сосудистая хирургия 2011; 17 (1): 87-94).
- Vorobyeva N, Panchenko E, Ermolina O, et al. Prolongation of enoxaparin therapy to one month improves recanalization of occlusive thrombosed deep veins. *Thrombosis Research* 2014; 133 (Suppl. 3):S66.
- Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. Practical aspects of extension of enoxaparin therapy until one month in out-patient conditions in patients with venous thromboembolic complications. *Aterotromboz* 2014; 1: 33-43. Russian (Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и др. Практические аспекты продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях у больных венозными тромбозомболическими осложнениями. Атеротромбоз 2014; 1: 33-43).
- Antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. National clinical guidelines of VNOK. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (6): Appendix 6. Russian (Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6): Приложение 6).
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
- Vorobyeva NM, Panchenko EP. New oral anticoagulants and acetylsalicylic acid in the treatment of venous thromboembolic complications. *Aterotromboz* 2013; 1: 53-64. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Новые пероральные антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота в лечении венозных тромбозомболических осложнений. Атеротромбоз 2013; 1: 53-64).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP. Dabigatran etexilate — new oral anticoagulant for the treatment of venous thromboembolic complications. *Aterotromboz* 2014; 1: 50-8. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Дабигатран этексилат — новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбозомболических осложнений. Атеротромбоз 2014; 1: 50-8).
- Vorobyeva NM. Features of rivaroxaban application in patients with venous thromboembolic complications. *Meditsinskiy alfavit* 2014; 3 (219): 28-34. Russian (Воробьева Н.М. Особенности применения ривароксабана у больных венозными тромбозомболическими осложнениями. Медицинский алфавит 2014; 3 (219): 28-34).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP. Efficacy and safety of long-term dabigatran therapy at atrial fibrillation. *Aterotromboz* 2014; 2: 2-10. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Эффективность и безопасность длительной терапии дабигатраном при фибрилляции предсердий. Атеротромбоз 2014; 2: 2-10).

25. Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes in patients with venous thromboembolic complications in the Moscow population: influence on stability of anticoagulant therapy and frequency of bleedings. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011; 83 (6): 59-66. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 у больных с венозными тромбозомболическими осложнениями в московской популяции: влияние на стабильность антикоагулянтной терапии и частоту кровотечений. *Терапевтический архив* 2011; 83 (6): 59-66).
26. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95: 2855-9.
27. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103: 3773-6.
28. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. Low level of the thrombin activatable fibrinolysis inhibitor increases the risk of bleedings during long-term warfarin therapy. *Lechschiy vrach* 2014; 2: 15-20. Russian (Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и др. Низкий уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза увеличивает риск кровотечений в период длительной терапии варфарином. *Лечащий врач* 2014; 2: 15-20).
29. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. Low TAFI levels increase the risk of hemorrhagic complications during long-term warfarin therapy. *Eur Heart J* 2012; 33 (Abstract Suppl.):342.
30. Wu C, Bates SM. Should D-dimer testing be used to predict the risk of recurrence after discontinuation of anticoagulant therapy for a first unprovoked episode of venous thromboembolism? *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 225-30.
31. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
32. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071-4.
33. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer testing for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8.
34. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. for the PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-9.
35. Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Independent predictors of recurrence of deep vein thrombosis (results of prospective 18-months observation). *Cardiology* 2010; 50 (12): 52-8. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Независимые предикторы рецидива тромбоза глубоких вен (результаты проспективного 18-месячного наблюдения). *Кардиология* 2010; 50 (12): 52-8).
36. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. D-dimer testing during anticoagulant therapy should be used to indicate patients who need extended anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013; 34 (Suppl. 1): 189.
37. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-5.
38. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
39. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.
40. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
41. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-67.
42. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-Dose Aspirin for Prevention Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979-87.

РАЗЛИЧИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ И НЕПОДТВЕРЖДЕННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Дупляков Д. В.^{1,2}, Павлова Т. В.^{1,2}, Муллова И. С.², Куракина Е. А.¹, Хохлунов С. М.^{1,2}

Цель. Изучить различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоэмболией легочной артерии.

Материал и методы. Была проведена экспертиза данных 321 пациента, последовательно госпитализированных с подозрением на ТЭЛА с 03.01.2010 по 17.07.2013. Пациенты, у которых диагноз ТЭЛА в дальнейшем был исключен, составили I группу (n=65, 32М), средний возраст — 53,1±14,34 лет. Во II группу вошли 256 пациентов (128М) с ТЭЛА, подтвержденной в ходе последующего обследования, средний возраст — 58,3±13,5 лет. Проанализированы анамнестические данные, клинические и физикальные признаки, данные лабораторного, функционально-диагностического, ультразвукового, рентгенологического обследований (всего 60 параметров).

Результаты. Группы достоверно различались между собой только по частоте низкой клинической вероятности ТЭЛА при применении шкал Wells и Geneva, — 20% и 3,85%, соответственно, (p<0,001). Факторы риска венозного тромбоэмболизма: острый тромбоз вен нижних конечностей и посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей достоверно чаще встречались у пациентов II группы. Анализ ЭКГ показал, что в I группе «классический» паттерн McGinn-White (S₁-Q_{III}) был зарегистрирован у 19 пациентов (29,2%), в то время как во II группе — у 106 пациентов (41,4%), (p=0,072). По данным ЭхоКГ, в I группе увеличение ПЖ было выявлено у 27 (42,2%) пациентов, имевших признаки легочной гипертензии, вследствие различных заболеваний. Во II группе увеличение ПЖ встречалось достоверно чаще — у 175 (70%) пациентов (p<0,0001). Уровень систолического давления в легочной артерии был достоверно выше у пациентов II группы (62,02±23,7 против 45,3±20,6 мм рт.ст. у пациентов I группы; p<0,0001). В I группе уровень D-димера был повышен у 43 пациентов (70,5%), в то время как во II группе — у 226 больных (92,2%). Визуализирующие методики: МСКТ и АПГ в I группе были проведены 23 пациентам (35,4%), что и позволило исключить диагноз ТЭЛА. Во II группе данные исследования были проведены 173 (77,6%) пациентам, из которых у 139 человек (80%) были отмечены признаки тромбоза легочной артерии.

Заключение. Полученные данные подтвердили неспецифичность клинической картины, а также лабораторных и большинства инструментальных методов у пациентов с подозрением на ТЭЛА. По этой причине ключевым моментом ведения пациента с подозрением на ТЭЛА является точное соблюдение рекомендованных этапов диагностики и лечения.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, неспецифичность клиники, особенности ведения пациентов, факторы риска венозного тромбоэмболизма, ретроспективное документальное исследование.

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ²ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара, Россия.

Дупляков Д. В.* — д.м.н., заместитель главного врача, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии, Муллова И. С. — ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии, Куракина Е. А. — к.м.н., заведующая отделением, Хохлунов С. М. — д.м.н., главный врач, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): duplyakov@yahoo.com

АПГ — ангиопульмонография, МНО — международное нормализованное отношение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ТГВ — тромбозы глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭКГ — электрокардиография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ГБУЗ — государственное бюджетное учреждение здравоохранения, СОККД — Самарский областной клинический кардиологический диспансер, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, МНУП — мозговой натрий-уретический пептид, ЭхоКГ — эхокардиография, ЦДК — цветное доплеровское картирование, ПЖ — правый желудочек, ЛА — легочная артерия, АВК — антагонисты витамина К, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, БЛНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ПТФБ — посттромбофлебитическая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ХВГ С — хронический вирусный гепатит С, СТД — соединительно-тканная дисплазия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Рукопись получена 09.12.2014

Рецензия получена 26.02.2015

Принята к публикации 05.03.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 18–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-18-24>

CLINICAL PRESENTATION AND PATIENT MANAGEMENT DIFFERENCES IN CONFIRMED AND NON-CONFIRMED PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Duplyakov D. V.^{1,2}, Pavlova T. V.^{1,2}, Mullova T. V.², Kurakina E. A.¹, Khokhlunov S. M.^{1,2}

Aim. To study differences in clinical course and patient management in patients with confirmed and non-confirmed thromboemboly of pulmonary artery.

Material and methods. An analysis of the data from 321 patients was performed, those consequently hospitalized with suspected PE from 03.10.2010 to 17.07.2013. Patients with further ruled out PE consisted the I group (n=65, 32M), mean age 53,1±14,34. Group II included 256 patients (128M) with PE confirmed by investigations, mean age 58,3±13,5. The anamnesis analyzed, clinical and physical signs, laboratory, functional-diagnostic, ultrasound, X-ray and other (totally 60) parameters.

Results. The groups significantly differed only by the prevalence of clinical susceptibility of PE by the Wells and Geneva scores — 20% and 3,85%, resp. (p<0,01). Risk factors of venous thromboembolism: acute thrombosis of lower extremities veins and postthrombotic disease were significantly more common in II group. ECG analysis showed that in the I group the classic pattern McGinn-White (S₁-Q_{III}) was found in 19 patients (29,2%), but in the II group — in 106 patients

(41,4%), (p=0,072). By EchoCG, the enlargement of RV was found in 27 (42,2%) patients having the signs of pulmonary hypertension due to other diseases. In the II group the increase of RV was significantly more common — in 175 (70%) patients (p<0,0001). The level of systolic pressure in pulmonary artery was significantly higher in the II group (62,02±23,7 vs. 45,3±20,6 mmHg in patients of I group; p<0,0001). In the I group the D-dimer level was higher in 43 patients (70,5%), as in the II group — in 226 patients (92,2%). Visualization (MDCT, APG) in the I group was done for 23 patients (35,4%) that helped to rule out PE diagnosis. In the II group these studies were done for 173 (77,6%) patients of whom in 139 (80%) there were signs of pulmonary artery thrombosis.

Conclusion. The obtained data confirmed the meaning of nonspecificity of clinical presentation and laboratory and most instrumental methods in patients with suspected PE. By this reason the key point in management of patients should be strict following the recommended stages of diagnostics and treatment.

Key words: pulmonary thromboembolism, nonspecificity of presentation, specifics of management, risk factors of venous thromboembolism, retrospective archive study.

Течение многих заболеваний может осложняться развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), симптоматика которой полиморфна и неспецифична. ТЭЛА характеризуется высоким риском возникновения осложнений, рецидивов и летального исхода [1]. Согласно статистическим данным, в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ТЭЛА занимает третье место после инфаркта миокарда и ишемического инсульта [2]. ТЭЛА, особенно массивная, — это всегда ситуация, требующая от врача принятия четких, быстрых решений и последующих действий в жестких рамках лимита времени, при этом достоверная диагностика данного патологического состояния невозможна без использования методов медицинской визуализации [3–6].

Учитывая неспецифичность клинических проявлений, врачу при подозрении на наличие у пациента ТЭЛА необходимо строго следовать протоколу ведения больных данного профиля. В настоящем исследовании мы изучили особенности ведения пациентов, поступивших с подозрением на ТЭЛА, в зависимости от того, был ли в последующем подтвержден данный диагноз или нет.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер, анализу подвергались данные пациентов, последовательно поступивших в ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер с подозрением на ТЭЛА и включенных в госпитальный регистр больных с данной патологией (рис. 1) за период с 03.01.2010 по 17.07.2013. Всего в исследовании участвовал 321 больной, из них 160 мужчин (49,84%) и 161 женщина (50,16%) в возрасте от 23 до 90 лет (средний возраст — $57,41 \pm 13,73$ лет). Большинство пациентов (189 человек, 58,9%) были доставлены в стационар по экстренным показаниям бригадой скорой медицинской помощи, 113 человек (35,2%) были переведены из других ЛПУ, самостоятельно в приемный покой СОККД обратились 19 человек (5,9%). Медиана времени стационарного лечения составила 14 суток (от нескольких часов до 30 дней).

Пациенты, у которых диагноз ТЭЛА в дальнейшем был исключен, составили I группу ($n=65$). Во II группу вошли 256 больных с ТЭЛА, подтвержденной в ходе последующего обследования. Пациенты обеих групп не различались по полу (женщины составили 50,7% и 49,6%, соответственно, в I и II группах, $p=0,911$), в то время как возраст пациентов I группы

¹SBHI Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara; ²SBEI HPE Samara State Medical University of the Healthcare Ministry, Samara, Russia.

оказался достоверно меньше: $53,1 \pm 14,34$ лет против $58,3 \pm 13,5$ лет во второй группе ($p=0,006$).

Окончательные диагнозы у пациентов I группы представлены в таблице 1. Как и следовало ожидать, неспецифичность клинической картины ТЭЛА позволяла заподозрить ее наличие у пациентов с совершенно разнородной нозологией, при этом только у 17 (26,2%) из 65 пациентов причинами оши-

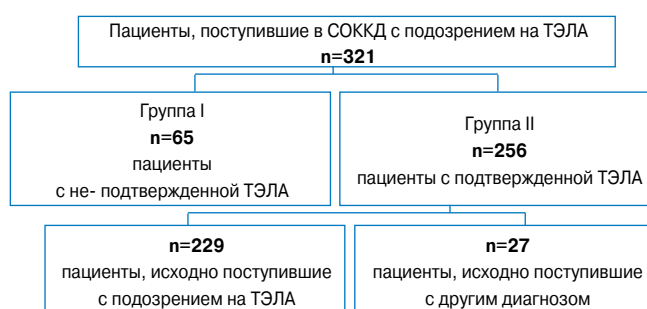


Рис. 1. Структура пациентов, включенных в регистр ТЭЛА.

Таблица 1

Заключительные диагнозы у пациентов I группы

Диагноз	n=65
Инфаркт миокарда	7
Нестабильная стенокардия	2
Стабильная стенокардия	3
Нарушения ритма:	
– фибрилляция предсердий	6
– АВ-блокада	1
– экстрасистолия	1
Гипертоническая болезнь (в т.ч. гипертонический криз — 2)	8
Хроническая обструктивная болезнь легких	4
Декомпенсация хронического лёгочного сердца	2
Нейро-циркуляторная дистония	5
Идиопатическая и вторичная легочная гипертензия (в т.ч. ВПС)	5
Пневмония	4
Рак легкого	1
Другие заболевания (ВИЧ, ХВГ С, тиреотоксикоз, лимфолейкоз, хроническая экзогенная интоксикация)	4
Заболевания соединительной ткани (в т.ч. миастения, с-м Шегрена, СТД сердца)	3
Миокардит	3
Острые заболевания брюшной полости (в т.ч. ЯБЖ, цирроз печени, трубная беременность)	3
Кардиомиопатия (в т.ч. дилатационная и перипартальная)	2
Острое нарушение мозгового кровообращения	1

Сокращения: ВИЧ-вирус иммунодефицита человека, ХВГ С — хронический вирусный гепатит С, СТД — соединительно-тканная дисплазия.

Таблица 2

Альтернативные диагнозы у 27 пациентов с ТЭЛА, госпитализированных с диагнозом

Диагноз	n=27
ОКС без подъема ST	10
Аритмии (пароксизм ЖТ, ФП)	5
Стабильная стенокардия	3
Легочная гипертензия	2
Сердечная астма	2
Сочетанный аортальный порок	1
Тромбоз правого предсердия	1
Острый миокардит	1
ДКМП	1
ХОБЛ	1

Таблица 3

Оценка клинической вероятности ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells

Вероятность	I группа (n=55) абс. (%)	II группа (n=182) абс. (%)	p
Шкала Geneva			
Высокая	4 (7,3%)	32 (17,6%)	0,06
Средняя	38 (69,1%)	136 (74,7%)	0,40
Низкая	11 (20,0%)	7 (3,85%)	0,001
Не указана	2 (3,6%)	7 (3,85%)	0,881
Шкала Wells			
Высокая	4 (7,3%)	30 (16,5%)	0,08
Средняя	37 (67,3%)	137 (75,3%)	0,23
Низкая	11 (20,0%)	7 (3,85%)	0,001
Не указана	3 (5,4%)	8 (4,4%)	0,74

Таблица 4

Предрасполагающие факторы

Сопутствующие заболевания	I группа (n=65) абс. (%)	II группа (n=256) абс. (%)	p
Острый тромбоз вен	2 (3,1%)	52 (20,1%)	0,002
ПТФБ вен н/к	7 (10,8%)	65 (25,4%)	0,011
Варикозная болезнь вен н/к	9 (13,8%)	52 (20,3%)	0,235
Ожирение	10 (15,4%)	28 (10,9%)	0,321
Злокачественные опухоли	2 (3,1%)	16 (6,3%)	0,320
Операции	3 (4,6%)	15 (5,9%)	0,697
ОНМК	3 (4,6%)	9 (3,5%)	0,676
Переломы трубчатых костей	1 (1,5%)	7 (2,7%)	0,580

Сокращения: ПТФБ — посттромбофлебитическая болезнь, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

бочного суждения о ТЭЛА на догоспитальном этапе оказались заболевания, имевшие клинику хронического легочного сердца или легочной гипертензии. За время пребывания в стационаре летальных исходов среди больных первой группы не было.

Из 256 пациентов с ТЭЛА, включённых во II группу, у 27 больных при поступлении первоначально был заподозрен альтернативный диагноз, при этом наиболее часто (37%) врачи предполагали наличие острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (табл. 2). Рецидивирующий характер течения ТЭЛА (до 28 дней) был отмечен у 77 пациентов данной группы (29,7%), повторный эпизод давностью более 28 дней развился у 22 пациентов (8,5%), их сочетание встречалось еще у 7 больных (2,7%). Госпитальная летальность составила 13,9% (36 пациентов).

В дальнейшем были проанализированы данные анамнеза пациентов, жалобы, результаты биохимических (уровни D-димера, тропонина, мозгового натрий-уретического пептида (МНУП) в сыворотке крови) и инструментальных методов исследования (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и ангиопульмонография (АПГ), цветное доплеровское картирование (ЦДК) вен нижних конечностей, а также проведенное пациентам лечение. Необходимо подчеркнуть, что в I группе выполнение стандарта обследования ТЭЛА прекращалось у пациентов на различных этапах, по мере исключения данного диагноза и, следовательно, далеко не всем больным был выполнен весь объем стандартных исследований.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Statistica for Windows 7.0. Анализ данных проводился с использованием методов непараметрической статистики для качественных показателей с построением таблиц сопряженности, значимость различий оценивалась при помощи критерия χ^2 . Для оценки значимости различий количественных переменных применялись методы параметрической статистики (при соблюдении нормального распределения переменных изучаемой выборки, в противном случае применялась непараметрическая статистика). Данные считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно современным рекомендациям, при подозрении на ТЭЛА первым шагом врача должна быть оценка клинических проявлений с последующей стратификацией пациентов в одну из трёх групп по клинической вероятности наличия у них ТЭЛА (высокая, умеренная и низкая) [7-8]. С этой целью применяются специально разработанные шкалы: канадская — Wells и европейская — Revised Geneva [9-10].

Оценка клинической вероятности ТЭЛА по данным шкалам в I группе была проведена у 55 (84,6%) пациентов, во II группе — у 182 больных (84,4% — с учетом поступивших с альтернативным диагнозом, а также умерших от ТЭЛА в первые часы), но эти данные недостоверны.

Сопоставление результатов стратификации, полученных при использовании шкал Wells и Geneva, между группами I и II показало, что группы достоверно различались между собой только по частоте низкой клинической вероятности ТЭЛА — 20% и 3,85%, соответственно, ($p < 0,001$). Также наблюдалась тенденция к большей регистрации высокой клинической вероятности по обоим шкалам у пациентов II группы (табл. 3).

Анализ факторов риска, предрасполагающих к развитию ТЭЛА, показал, что пациенты обеих групп значимо различались только по двум параметрам — частоте встречаемости острого тромбоза вен нижних конечностей и посттромбофлебитической болезни нижних конечностей. Эти факторы риска венозного тромбоэмболизма достоверно чаще встречались у пациентов II группы (табл. 4).

Электрокардиография была проведена всем без исключения пациентам (табл. 5). В I группе “классический” паттерн McGinn-White (S_1-Q_{III}) был зарегистрирован у 19 пациентов (29,2%), в то время как во II группе — у 106 пациентов (41,4%), ($p = 0,072$). Достоверные различия были зарегистрированы только по одному ЭКГ- признаку — инверсии зубцов Т в правых грудных отведениях (V_1-V_3), которая отмечалась у 10 пациентов (15,4%) I группы и у 109 пациентов (42,6%) II группы ($p = 0,001$). Необходимо особо отметить, что у 21 (8,2%) пациента II группы вообще отсутствовали какие-либо патологические изменения на ЭКГ.

В приемном покое рентгенография органов грудной клетки была проведена 61 пациенту I группы (93,8%) и 229 пациентам II группы (89,5%), из них ТЭЛА была заподозрена у 16 (26,2%) и у 96 (41,9%), соответственно, причем только по совокупности рентгенографических признаков ($p = 0,025$), т.к. ни один из последних по отдельности не позволял достоверно различить пациентов обеих групп (табл. 6).

ЭхоКГ в I группе при поступлении не провели только одному пациенту, которому на предыдущем этапе обследования уже был диагностирован рак правого легкого по заключению рентгенографии органов грудной клетки, и диагноз ТЭЛА был исключен. Во II группе ЭхоКГ не успели провести 6 пациентам (2,3%), умершим в очень короткие сроки от момента поступления.

Несмотря на то, что в I группе диагноз ТЭЛА в последующем не был подтвержден, увеличение ПЖ было выявлено у 27 (42,2%) пациентов, имевших признаки легочной гипертензии, вследствие различных заболеваний.

Вместе с тем, во II группе увеличение ПЖ встречалось достоверно чаще — у 175 (70%) пациентов ($p < 0,0001$), при этом различий в абсолютных размерах ПЖ между группами установлено не было. Уровень систолического давления в легочной артерии

Таблица 5

Сравнительный анализ ЭКГ изменений при поступлении в стационар

Признак	I группа (n=65) абс. (%)	II группа (n=256) абс. (%)	p
S_1-Q_{III}	19 (29,2%)	106 (41,4%)	0,072
БПНПГ	11 (16,9%)	63 (24,6%)	0,188
Инверсия зубца Т в V_1-V_3	10 (15,4%)	109 (42,6%)	0,0001
Синусовая тахикардия	6 (9,2%)	19 (7,4%)	0,626
ФП	4 (6,2%)	17 (6,6%)	0,887
ТП	-	5 (1,9%)	0,256
ЖЭ	3 (4,6%)	8 (3,1%)	0,555
БЛНПГ	2 (3,1%)	-	0,004
АВ-блокада	1 (1,5%)	2 (0,8%)	0,570
ГЛЖ	6 (9,2%)	16 (6,3%)	0,395

Сокращения: БПНПН — блокада правой ножки п.Гиса, ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, БЛНПГ — блокада левой ножки п.Гиса, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

Таблица 6

Результаты рентгенографии при поступлении в стационар

Признак	I группа (n=61) абс. (%)	II группа (n=229) абс. (%)	p
Застойные явления в легких	14 (22,9%)	74 (32,3%)	0,157
(Инфаркт)-пневмония	6 (9,8%)	22 (9,6%)	0,806
Деформация корня легкого	2 (3,3%)	17 (7,4%)	0,245
Гидроторакс	8 (13,1%)	21 (9,2%)	0,243
Высокое стояние купола диафрагмы	1 (1,6%)	4 (1,7%)	0,954
Обеднение легочного рисунка	1 (1,6%)	3 (1,3%)	0,843
Подозрение ТЭЛА экспертом по совокупности признаков	16 (26,2%)	96 (41,9%)	0,025

Таблица 7

Данные лабораторных и инструментальных методов

Признаки	I группа абс. (%)	II группа абс. (%)	p
Эхокардиография	(n=64)	(n=250)	
ПЖ более 30 мм, абс. (%)	27 (42,2%)	175 (70,0%)	0,0001
ПЖ (см)	32,7±6,8	36,29±9,5	0,17
СДЛА более 30 мм рт.ст. абс. (%)	45 (70,3%)	224 (89,6%)	0,0001
СДЛА (мм.рт.ст.)	45,3±20,6	62,02±23,7	0,0001
Д-димер	n=61	n=245	
Повышение уровня (п/%)	43 (70,5%)	226 (92,2%)	0,0001
Уровень Д-димера (мг/мл)	0,9 (0,08-11,57)	3,8 (0,03-12,9)	0,0001
Тропонин I	n=43	n=169	
Повышение уровня (п/%)	5 (11,6%)	37 (21,9%)	0,13
Уровень тропонина (мкг/л)	0,14 (0-7)	0,16 (0-27)	0,77
ЦДК вен нижних конечностей	(n=18)	(n=189)	
Предположительный источник эмболии найден	1 (5,6%)	115 (60,8%)	0,0001

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ЦДК — цветное доплеровское картирование.

был достоверно выше у пациентов II группы ($62,02 \pm 23,7$ против $45,3 \pm 20,6$ мм рт.ст. у пациентов I группы; $p < 0,0001$) (таблица 7).

Определение уровня D-димера в настоящее время рекомендуется в качестве скринингового метода при подозрении на ТЭЛА у пациентов с низкой и средней клинической вероятностью [6]. Оно было проведено у 61 пациента (93,8%) I группы и у 245 (95,7%) пациентов II группы (данные недостоверны). Верхняя граница нормы для данного показателя в нашем учреждении составляет 0,5 мг/мл. В I группе уровень D-димера был повышен у 43 пациентов (70,5%, среднее значение 0,9 мг/мл), в то время как во II группе — у 226 больных (92,2%, среднее значение 3,8 мг/мл), $p < 0,001$ для обоих параметров (табл. 7).

Маркером повреждения миокарда при ТЭЛА считается повышение уровня сердечных тропонинов [6]. Уровень тропонина I в крови был определен у 43 пациентов (66,2%) I группы и у 169 пациентов (66,0%) II группы. Повышение среднего уровня тропонина I было зарегистрировано у 5 пациентов I группы (11,6%) и 37 пациентов II группы (21,9%), при этом средние значения данного параметра между группами достоверно не различались (таблица 7).

Дисфункция ПЖ сопровождается растяжением миокарда, что приводит к повышению МНУП — маркера неблагоприятного прогноза при ТЭЛА [6]. Уровень МНУП определяли у 17 пациентов (26,2%) I группы и у 81 пациента (31,6%) II группы, при этом его повышение было отмечено у 11 пациентов (64,7%) I группы с проявлениями сердечной недостаточности и у 53 пациентов (65,4%) II группы ($p = 0,945$).

ЦДК вен нижних конечностей является обязательным исследованием в диагностическом алгоритме ТЭЛА. Данное обследование проводили у 18 пациентов I группы (27,7%) и в одном случае был обнаружен тромбоз глубоких вен (ТЭЛА не была подтверждена во время АПГ), тогда как во II группе ЦДК вен нижних конечностей было проведено 189 (73,8%) пациентам, из которых источник эмболии был установлен у 115 пациентов (60,8%) (табл. 7).

Окончательное подтверждение диагноза ТЭЛА возможно после непосредственной визуализации тромбов в ветвях ЛА с помощью МСКТ или АПГ [3, 6, 11]. Эти методы в I группе были применены у 23 пациентов (35,4%), что и позволило исключить диагноз ТЭЛА. В остальных случаях лёгочная эмболия была исключена на предыдущих этапах диагностического поиска. Во II группе визуализирующие методики были проведены 173 (77,6%) пациентам, в остальных случаях технически эти исследования выполнить не представлялось возможным, т.к. пациенты поступали с клиникой шока или умерли в первые часы от поступления. В последнем случае диагноз был верифицирован в ходе патологоанатомического исследования. Из выживших массивное поражение

легочного русла было отмечено у 53 (30,6%) пациентов, субмассивное — у 36 (20,8%), а мелких ветвей — у 17 (9,8%) пациентов, подробности поражения не были отмечены в регистре у 33 (19,1%) пациентов. У 34 (19,7%) пациентов признаков тромбоза легочной артерии отмечено не было, однако всем им до проведения МСКТ выполнялась тромболитическая терапия, а по данным предшествующих исследований диагноз ТЭЛА не вызывал сомнения.

Тромболитическая терапия в I группе не проводилась ни одному больному, тогда как во II группе она была проведена у 70 пациентов (27,3%), из них в 53 (75,7%) случаях использовался тканевой активатор плазминогена, в 11 (15,7%) — стрептокиназа, в 3 (4,3%) случаях — урокиназа и еще в 3 (4,3%) случаях — проурокиназа. Следует отметить, что по показаниям (шок или гипотензия) тромболитическая терапия была проведена 68 пациентам, а еще у 2 пациентов была диагностирована только дисфункция ПЖ. У оставшихся 167 пациентов (65%), доживших до этапа принятия решения о методе терапии, тромболитическая терапия не проводилась в связи с отсутствием показаний.

В группе I до момента исключения диагноза ТЭЛА внутривенную инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) получали 23 пациента (35,4%), еще 35 (53,8%) пациентам проводили терапию эноксапарином, остальные пациенты имели противопоказания.

В группе с подтвержденной впоследствии ТЭЛА 161 пациенту (62,9%) в качестве первоначальной стратегии была выбрана инфузия НФГ под контролем АЧТВ в течение первых двух суток с последующим переходом на эноксапарин. У остальных пациентов терапию начинали с эноксапарина. В последующем антагонисты витамина К (АВК) были назначены 222 (86,7%) пациентам с подтвержденной ТЭЛА, из них целевой уровень МНО в период госпитализации был достигнут у 181 (81,5%) пациента. Остальные пациенты имели противопоказания для назначения АВК, в т.ч. невозможность адекватного контроля МНО.

Обсуждение

Сложности прижизненной диагностики ТЭЛА общеизвестны. Согласно эпидемиологической модели, включившей более 317 000 летальных исходов, связанных с ТЭЛА, в 34% случаев первым проявлением ТЭЛА явилась внезапная смерть, в 59% случаев — смерть, связанная с ТЭЛА, осталась недиагностированной в течение жизни, и только в 7% случаев имела место правильная прижизненная диагностика [11]. Именно поэтому четкое следование клиническими рекомендациям является крайне важным и позволяет ещё на этапе первого контакта с большой вероятностью заподозрить ТЭЛА, а в последующем

определить степень риска фатальных осложнений и тактику ведения пациента. Стандартизировать момент первого контакта с врачом позволяют шкалы клинической вероятности Wells и Geneva, которые, в первую очередь, должны использоваться у пациентов без клиники шока и гипотензии [7, 12].

Проведённое нами исследование показало, что данные шкалы были использованы почти у 85% пациентов, поступивших с подозрением на ТЭЛА (84,6% у пациентов группы I и 84,4% во II группе), что отражает хорошее следование клиническим рекомендациям. У пациентов с неподтвержденной впоследствии ТЭЛА достоверно чаще регистрировалась низкая клиническая вероятность заболевания (20% против 3,85% в группе II ($p < 0,001$)). Напротив, у пациентов с верифицированной ТЭЛА, хотя и недостаточно, но чаще регистрировалась высокая клиническая вероятность по обеим шкалам (17,6% против 7,3%, $p = 0,06$).

Согласно мета-анализу Ceriani E. et al., обобщившем данные 9 клинических проспективных исследований [13], в общей сложности включивших 31 215 пациентов, клиническая вероятность ТЭЛА по шкале Wells оказалась следующей: высокая — у 43-56% пациентов, промежуточная — у 18-28%, низкая — у 4-8%, а по шкале Geneva — 69-82%, 24-28% и 8-11%, соответственно. Таким образом, в этом мета-анализе частота регистрации случаев с высокой вероятностью ТЭЛА оказалась почти в 3 раза выше, чем в нашем исследовании. Мы объясняем это тем, что в наш центр преимущественно госпитализируются пациенты с “первичным” диагнозом ТЭЛА, а пациенты с онкологическими заболеваниями, травмами и после хирургических операций составляют небольшое количество. А ведь именно наличие этих состояний обуславливает максимальное количество баллов по шкалам Wells и Geneva. Так, среди факторов, предрасполагающих к развитию ТЭЛА, пациенты обеих групп различались только по частоте случаев острого ТГВ и ПТФБ нижних конечностей.

Электрокардиография также является обязательным методом исследования пациентов с подозрением на ТЭЛА, хотя ее чувствительность и специфичность в диагностике данного заболевания низка [1, 14-15]. В нашем исследовании достоверные различия между пациентами с подтвержденной и неподтвержденной ТЭЛА были выявлены только для одного ЭКГ-признака, считающимся проявлением острого легочного сердца, а именно — формирование отрицательных зубцов Т в правых грудных отведениях (V_1-V_3). Данные изменения отмечались у 10 пациентов (15,4%) I группы и у 109 пациентов (42,6%) II группы ($p = 0,001$). Частота развития БПНПГ составила 16,9% против 24,6%, соответственно, а “классического” паттерна S_1-Q_{III} , описанного в 1935 году S. McGinn и P. White — 29,2% против 41,4%, так и не достигнув

уровня статистической значимости. Все три признака (инверсия зубца Т, БПНПГ, S_1-Q_{III}) встречались только у 7% пациентов с подтвержденной ТЭЛА, более того у 21 (8,2%) пациента II группы вообще отсутствовали какие-либо патологические изменения на ЭКГ.

Хорошо известно, что перечисленные выше ЭКГ-изменения указывают на гипертрофию и/или перегрузку правых отделов сердца любой этиологии и могут встречаться при целом ряде заболеваний [9]. И в нашей популяции пациентов с неподтвержденной ТЭЛА они отражали наличие легочной гипертензии вследствие врожденных и приобретенных пороков сердца, а также хронического легочного сердца различной этиологии.

Диагностическая ценность рутинной рентгенографии легких у пациентов с подозрением на ТЭЛА крайне низкая и проведение этого метода призвано, в первую очередь, исключить другие заболевания легких, которые могут протекать под маской ТЭЛА [1]. Аналогичные данные в отношении рентгенографии легких были получены и в нашем исследовании — такие признаки, как застойные явления, инфаркт-пневмония, деформация корня легкого, плевральный выпот, высокое стояние купола диафрагмы встречались практически с одинаковой частотой у пациентов обеих групп.

Несмотря на то, что D-димер обладает высокой отрицательной диагностической ценностью, его уровень необходимо определять у пациентов с низкой и средней клинической вероятностью [8]. Исследование было проведено у подавляющего большинства пациентов — у 93,8% в I группе и у 95,7% во II группе, что, несомненно, является избыточным. Следует отметить, что среди пациентов с неподтвержденной ТЭЛА уровень D-димера оказался повышен у 70,5% за счет сопутствующих заболеваний (нестабильные и стабильные формы ИБС, нарушения ритма сердца, послеоперационный и посттравматический периоды, онкологические заболевания), что подтверждает низкую специфичность данного лабораторного метода исследования. Вместе с тем, уровень D-димера был повышен у 92% больных с доказанной ТЭЛА (среднее значение 3,8 (0,03-12,9) мг/мл), что подтверждает его высокую чувствительность. Важно то, что нормальные его параметры отмечены у 8% (23) пациентов, что не исключило тромбоэмболию, которая в итоге была диагностирована с помощью МСКТ.

Уровень тропонина I, как маркера повреждения миокарда, был повышен у 11,6% пациентов с инфарктом миокарда в группе I и у 37 (21,9%) пациентов II группы (данные недостоверны).

Определение уровня МНУП проводилось менее, чем у 1/3 пациентов с ТЭЛА, что отражает недостаточное следование рекомендациям. Вместе с тем, повышение МНУП отмечалось с одинаковой часто-

той в обеих группах — около 65%. У пациентов с неподтвержденной ТЭЛА повышение МНУП было связано с проявлениями сердечно-легочной недостаточности.

Поиск источника ТЭЛА является краеугольным камнем обследования пациента с ТЭЛА. Во второй группе источник тромбоза, локализующийся в венах нижних конечностей, был достоверно установлен во время проведения ЦДК у 61% больных.

После проведения первичного диагностического поиска потребность в проведении МСКТ или АПГ для исключения/подтверждения диагноза ТЭЛА оставалась у 23 пациентов (35,4%) группы I и их проведение позволило достоверно исключить его. Во II группе визуализирующие методики были проведены 173 (77,6%) пациентам. Причиной невыполнения стандарта обследования явилась клиника шока при поступлении или смерть пациента в течение первых часов нахождения в стационаре. Поражение ствола и крупных ветвей обнаружили у 53 (30,6%) пациентов, сегментарное — у 36 (20,8%), а субсегментарное — у 17 (9,8%) пациентов. Еще у 33

(19,1%) пациентов подробности поражения легочного русла не были отмечены в регистре, а у 34 (19,7%) пациентов, которым до МСКТ выполняли тромболитическую терапию, признаков ТЭЛА отмечено не было. В целом медикаментозная терапия (тромболитическая и антикоагулянты) проводилась в строгом соответствии с существующими рекомендациями [1].

Таким образом, проведенное нами ретроспективное документальное исследование подтвердило неспецифичность клинической картины, а также лабораторных и большинства инструментальных методов у пациентов с подозрением на ТЭЛА. Вместе с тем известно, что своевременная диагностика и раннее начало тромболитической и/или антикоагулянтной терапии в 4-6 раз уменьшают вероятность летального исхода при ТЭЛА. По этой причине особое внимание при подозрении на ТЭЛА следует уделять точному соблюдению рекомендованных этапов диагностики, а после подтверждения диагноза — тщательному выполнению необходимых медикаментозных вмешательств.

Литература

1. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology 2010; 2: 3-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. Флебология 2010; 2: 3-37).
2. Bokarev IN, Popova LV. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. M.: MIA; 2005. Russian (Бокарев И. Н., Попова Л. В. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии. М.: МИА; 2005).
3. Cloutier LM. Diagnosis of pulmonary embolism. Clin J Oncol Nurs. 2007; 11(3): 343-8.
4. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, et al. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Fam Med. 2007; 5(1): 63-73.
5. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. Thromb Haemost 2006; 95: 963-6.
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.
7. Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: risk stratification. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2006; 1/2: 153-6.
8. Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-Dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. Thromb Haemost 2005; 94: 969-74.
9. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. Clinical Syndromes and Clinical Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. Findings From the RIETE Registry. Chest 2006; 6: 1817-22.
10. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006; 355: 1780-9.
11. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Thromb Haemost. 2007; 98(4): 756-64.
12. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. BMJ 2011; 342: 813.
13. Ceriani E, Combescore C, Legal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2010; 8(5): 957-70.
14. Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J. 2005; 25: 843-8.
15. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. Vasc. Med 2010; 5: 419-28.

ТЕСТИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТЫ

Комаров А. Л., Панченко Е. П.

Обзор посвящён тестированию функции тромбоцитов у больных ИБС, получающих антиагрегантные препараты. Приведены результаты основных крупных исследований, продемонстрировавших связь уровня остаточной реактивности тромбоцитов с развитием ишемических и геморрагических осложнений. Проведен анализ возможных причин недостаточного подавления функции тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела. Рассмотрены предложения международных экспертных организаций по оценке чувствительности к антиагрегантам и возможной модификации антитромбоцитарного лечения.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 25–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-25-34>

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ, антиагрегантная терапия, чрескожные коронарные вмешательства, тромбоз, кровотечение.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. лаборатория клинических проблем атеротромбоза, Панченко Е. П. — профессор, д.м.н., руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза.

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

ДФ — аденозиндифосфат, АТ — агрегация тромбоцитов, ЕКО — Европейское кардиологическое общество, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — относительный риск, ОРТ — остаточная реактивность тромбоцитов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRU — единицы реактивности $P2Y_{12}$ ($P2Y_{12}$ reaction units), FDA — администрация по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (Food and Drug Administration).

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

PLATELET FUNCTION TEST FOR THE ASSESSMENT OF THROMBOSIS AND BLEEDING RISK IN CHD PATIENTS TAKING ANTIPLATELET MEDICATIONS

Komarov A. L., Panchenko E. P.

The review concerns on the testing of platelet function in CHD patients receiving antiplatelet medications. The results are shown of the main large-scale studies demonstrating the relationship of the residual platelet activity level with the development of ischemic and hemorrhagic complications. The analysis is done of the causes of insufficient suppressing of platelet function as the response to clopidogrel. The guidelines of major international expert organizations are discussed on problem of sensitivity to aggregants testing and possible modification of antiplatelet treatment.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 25–34

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-25-34>

Key words: residual platelet reactivity to ADP, antiplatelet therapy, percutaneous interventions, thrombosis, bleeding.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

В настоящее время общепризнано, что лечение острых коронарных синдромов (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, а также выполнение чрескожных вмешательств (ЧКВ) на коронарных артериях предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей аспирин и один из блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) [1–8]. Число людей, которым по современным рекомендациям показано такое лечение, весьма значительно. Так, в развитых странах ежегодно регистрируется более 200 случаев ОКС на 100 000 взрослого населения, а число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (как экстренных, так и плановых) превышает 2 млн/год [4–6]. По понятным причинам, рецидивы ОКС, частота которых может достигать 10% в течение года от момента первого острого эпизода, а также относительно редко встречающееся (<1%), но потенциально фатальное осложнение, а именно — тромбоз стента могут восприниматься как неудачи

антитромбоцитарной терапии. Еще одной проблемой являются кровотечения, риск развития которых, как известно, нарастает пропорционально “агрессивности” и продолжительности антитромботического лечения.

Следует хорошо понимать, что возникновение осложнений — как ишемических, так и геморрагических, связано, в первую очередь, с тяжестью текущего атеротромботического процесса и имеющимися у больного “классическими” факторами риска (сахарным диабетом, почечной недостаточностью и т.д.). Тем не менее, накапливается все больше доказательств того, что развитие неблагоприятных исходов может также зависеть от степени подавления функции тромбоцитов в ответ на прием антиагреганта или, иначе говоря, остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ). Соответственно, попытки тем или иным образом оценить ОРТ и модифицировать на основании полученных данных антитромбоцитарное лечение представляются вполне обоснованными.

Среди всех пероральных антитромбоцитарных препаратов наибольшую важность представляет оценка ОРТ в ответ на клопидогрел, действие которого из-за сложного метаболизма является наименее прогнозируемым.

Так аспирин, в отличие от клопидогрела, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и необратимо блокирует циклооксигеназный механизм активации тромбоцитов в дозе ≤ 100 мг. Использование более высоких доз препарата не являлось более эффективным в отношении профилактики тромбоцитарных осложнений, но увеличивало риск развития кровотечений [9-11]. В большинстве крупных исследований “резистентность к аспирину”, определенная на основании ОРТ, не была связана с тромбоцитарными осложнениями у больных, принимавших данный препарат в связи с ЧКВ [12-14]. Резюмируя изложенную выше информацию, приводим рекомендации экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества (ЕКО), 2014г [15, 16], в соответствии с которыми оценка чувствительности к аспирину однозначно не рекомендуется так же, как и модификация его дозы в зависимости от ОРТ.

Что касается новых блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов (тиенопиридина третьего поколения — празугрела и производного триазолопиримидина — тикагрелора), то данные лекарства, как известно, обладают более стабильной и предсказуемой фармакокинетикой по сравнению с клопидогрелом [17]. Их антиагрегантное действие сильнее, а вариабельность ОРТ хотя и имеет место (особенно в начале лечения у больных ОКС), но выражена в меньшей степени. По всей видимости, определение ОРТ в ответ

на новые блокаторы $P2Y_{12}$ рецепторов если и имеет смысл, то в первую очередь — для оценки риска развития кровотечений, а не ишемических событий. Так или иначе, каких-либо конкретных предписаний на этот счет нет, и все действующие клинические рекомендации в первую очередь касаются оценки ОРТ у больных, получающих клопидогрел.

Напомним, что клопидогрел не является активным веществом и требует для осуществления специфического антитромбоцитарного эффекта сложного преобразования в системе CYP 450 (рис. 1). После абсорбции в кишечнике (процесс, контролируемый системой гликопротеина Р), около 85% принятого препарата инактивируется эстеразами плазмы и выводится кишечником. Оставшаяся часть (~15%) подвергается двухэтапной биотрансформации в печени с участием ферментов семейства CYP 450, наиболее важным среди которых является CYP2C19*. Образовавшийся коротко живущий активный метаболит осуществляет воздействие на тромбоциты, необратимо связываясь с $P2Y_{12}$ рецепторами.

Логично, что изменение, в силу разных причин, всасывания, либо печеночной трансформации может лежать в основе вариабельности антитромбоцитарного действия клопидогрела. Это хорошо подтверждает факт значительных межиндивидуальных различий в показателях ОРТ у лиц, принимающих данный препарат [18].

Исторически для оценки ОРТ наибольшей известностью пользовалась оптическая агрегатометрия по методу Born, сущность которой заключается в регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы при добавлении к ней индукторов агрегации (применительно к клопидогрелу — АДФ, индуктор, специфичный в отношении пуриновых рецепторов тромбоцитов). Одна из первых работ по оценке чувствительности к клопидогрелу была опубликована еще в 2003г Gurbel et al. [19], изучившими агрегацию тромбоцитов (АТ) у 96 больных, подвергнутых ЧКВ. Через сутки после приема стандартной насыщающей дозы клопидогрела 300 мг средний уровень АТ, вызванной 5мМ АДФ, снизился почти в два раза (с 62% до 37%). При этом имелся значительный разброс индивидуальных ответов на препарат с ингибированием АТ в диапазоне от <5% до 90% по сравнению с исходными значениями. Снижение уровня АТ менее, чем на 10% от исходного, было произвольно выбрано авторами в качестве лабораторного критерия, в соответствии с которым более трети пациентов оказались “нечувствительными” к клопидогрелу. Неблагоприятных коронарных событий в исследовании не было, что не помешало авторам высказать предположение о “меньшей клинической защищенности” больных с реактивностью тромбоцитов, недостаточно заблокированной клопидогрелом.

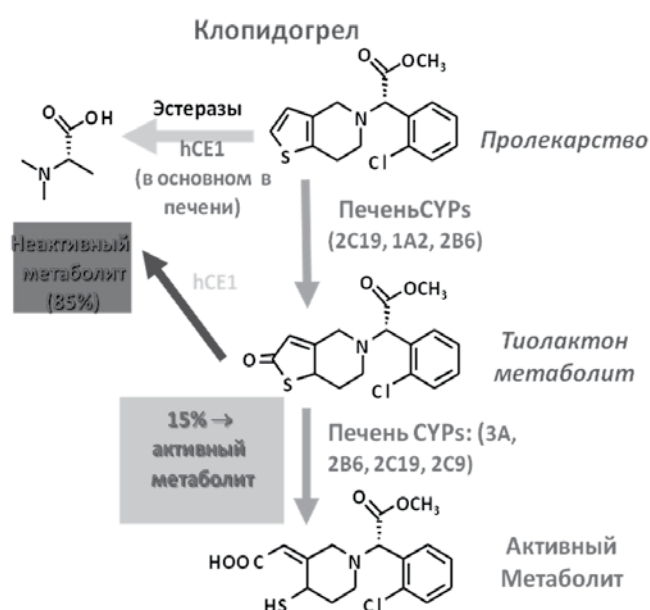


Рис. 1. Схема биотрансформации клопидогрела.

Первым проспективным исследованием, показавшим, что нарушенная реакция на клопидогрел может иметь серьезные клинические последствия, явилась небольшая работа Matetzky [20], в которую было включено 60 больных инфарктом миокарда (ИМ), подвергнутых первичной ЧКВ. АТ определяли исходно и на шестой день после назначения нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг. В зависимости от процентного снижения АДФ-индуцированной АТ больные были разделены на 4 квантили. Неблагоприятные коронарные события на протяжении шести месяцев наблюдения ($n=8$) регистрировались только у больных в двух нижних квантилях распределения АТ ($АТ \geq 69\%$ от исходного). Это позволило сделать вывод о возможной ассоциации устойчивости к действию клопидогрела с повышенным риском повторных тромботических событий у больных ИМ, подвергнутых ЧКВ. Позднее результаты работы Matetzky были подтверждены во многих проспективных испытаниях, среди которых наиболее крупными являются EXCELSIOR, 2006г [21] и RE-CLOSE, 2007г [22]. Наконец, в 2007г были опубликованы результаты метаанализа 25 исследований [23], включавших в общей сложности 3688 больных, подвергнутых ЧКВ. Большинство этих исследований использовало оптическую агрегатометрию. Лабораторная резистентность к клопидогрелу обнаруживалась в среднем у 21% (95% ДИ 17-25%) больных и ее наличие ассоциировалось с восьмикратным (95% ДИ 3,4-19,0) увеличением риска развития неблагоприятных коронарных событий.

Справедливо все же упомянуть, что многие исследования имели существенные ограничения, связанные с отсутствием единых критериев для определения резистентности, малым размером выборки, относительно небольшим числом конечных точек в каждом из исследований и ретроспективным анализом результатов. Кроме того, исследования не были однородны как в отношении используемых доз клопидогрела, так и в отношении времени, прошедшего от его назначения до проведения лабораторных тестов. Следует также иметь в виду, что трактовка результатов АТ затруднительна. Так, например, по нашим данным [24], увеличение риска ишемических исходов при лечении клопидогрелом ассоциировалось как с высоким (1-й квинтиль), так и с низким (5-й квинтиль) уровнем АТ в ответ на АДФ. Основными проблемами оптической агрегатометрии являются отсутствие системы контроля качества и стандартизации преаналитического этапа, а также зависимость уровня АТ от клинических факторов (курение, диабет, "острота" коронарного синдрома и т.д.) [15-16]. Следствием этого является плохая воспроизводимость результатов теста (даже в рамках одной лаборатории) и невозможность определить универсальные "отрезные точки", характеризующие

прогностически неблагоприятный уровень АТ. В настоящее время оптическая агрегатометрия уходит на второй план, уступая место современным стандартизованным тестам, среди которых ведущими экспертными организациями [15, 25] предлагается использовать оценку АТ на приборе VerifyNow, импедансную агрегатометрию на приборе Multiplate, а также оценку фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии.

Перспективы внедрения оценки функции тромбоцитов в клиническую практику связаны, в первую очередь, с VerifyNow P2Y₁₂. Сущность данного метода заключается в оптическом выявлении тромбоцитарных агрегатов в цельной крови. Агрегация тромбоцитов происходит на поверхности покрытых фибрином шариков под воздействием АДФ, содержащимся в картридже для анализа [15]. Результаты измерения ОПТ выражаются в условных единицах, получивших название PRU (P2Y₁₂ reaction units). Безусловным достоинством метода является его простота и возможность быстрого получения результатов, фактически не отходя от постели больного. Большинство современных исследований по оценке чувствительности к блокаторам рецептора P2Y₁₂ было выполнено именно с использованием VerifyNow, поэтому считаем необходимым обсудить их результаты более подробно.

К настоящему времени накопилось достаточно доказательств тому, что высокие значения PRU на терапии клопидогрелом тесно связаны с развитием ишемических событий. Такая взаимосвязь выражена в наибольшей степени у больных, подвергаемых ЧКВ (речь идет в первую очередь о ближайшем месяце после процедуры). Для больных, леченых консервативно, оценка ОПТ, по всей видимости, менее значима [15, 16, 25].

Одной из наиболее важных задач было установление порогового уровня PRU, превышение которого наилучшим образом определяло бы прогноз. Ранние наблюдательные исследования дали основание полагать, что оптимальное отрезное значение находится в пределах 230-240 PRU [26]. Однако последующие многоцентровые регистры и рандомизированные клинические испытания снизили этот порог до 208 PRU. Весьма показательным в этом отношении является исследование GRAVITAS [27], в котором чувствительность к клопидогрелу была оценена более, чем у 5.000 больных, подвергнутых ЧКВ в связи со стабильной стенокардией, либо ОКС без подъема ST. Критерием высокой ОПТ было первоначально выбрано значение, превышающее 230 PRU. Такая реактивность тромбоцитов на терапии клопидогрелом в стандартной дозе ассоциировалась с более частым возникновением ишемических исходов — сосудистой смерти, нефатального ИМ и тромбоза стента. Однако повышение риска не достигло уровня статистической значи-

мости: $OP=1,68$; 95% ДИ $=0,76-3,72$; $p=0,2$. Выполненный позже пересчет результатов исследования с более низкой отрезной точкой (208 PRU) увеличил предсказательную ценность теста [28]. Снижение суммарного риска ишемических исходов при значениях $PRU < 208$ достигло почти 80% в течение первых 60 дней ($OP=0,18$; 95% ДИ $0,04-0,79$; $p=0,02$) и оставалось достоверным на протяжении всех 6 месяцев лечения ($OP=0,43$; 95% ДИ $0,23-0,82$; $p=0,01$).

Значимость отрезного значения 208 PRU была подтверждена и в других исследованиях и регистрах, среди которых наиболее крупным на сегодняшний день является ADAPT-DES, 2013г [12], выполненный на базе 11 госпиталей в США и Германии. В регистр было включено 8583 больных, подвергнутых успешной ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, и получавших стандартное лечение клопидогрелом в течение как минимум 1 года. У половины пациентов основанием для выполнения ЧКВ было наличие ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST. Тестировались две заранее выбранные отрезные точки — 230 и 208 PRU, при этом значимость последней в отношении прогнозирования тромботических исходов оказалась выше. Риск развития тромбоза стента, рассчитанный с поправкой на пол, возраст, клинические и ангиографические факторы (ОКС, почечная недостаточность, особенности стентирования и т.д.) возрастал в 2,49 раза, а риск развития инфаркта миокарда — в 1,42 раза при уровне $OPT > 208$ PRU. Отрицательная предсказывающая ценность теста в отношении развития тромбоза стента составила 99,8%, чувствительность — 74,4% и специфичность — 57,4%. Интересно, что поиск прогностически значимого уровня OPT методом ROC — анализа показал значения, близкие к указанной отрезной точке — 206 PRU.

Таким образом, оценивая функцию тромбоцитов с помощью теста VerifyNow P2Y₁₂, можно с уверенностью говорить о том, что высокая OPT > 208 PRU на фоне антитромбоцитарной терапии является фактором риска ишемических событий и, прежде всего, тромбозов стентов. Данное положение отражено в рекомендациях экспертов рабочей группы по тромбозам ЕКО [15, 16] и рекомендациях рабочей группы американской коллегии кардиологов по реактивности тромбоцитов в АДФ [25].

Обнаружение взаимосвязи между высокой реактивностью тромбоцитов и неблагоприятными ишемическими исходами заставляет обсуждать вопрос о возможной модификации антитромбоцитарной терапии исходя из уровня OPT. Возможными вариантами могут быть увеличение дозы клопидогрела, либо его замена на более активный антиагрегант (тикогрелор или прасугрел).

Так, в упомянутом исследовании GRAVITAS [27] больные с высокой OPT (≥ 230 PRU) в течение

12-24 часов после ЧКВ были рандомизированы для лечения разными дозами клопидогрела: стандартной 75 мг/сут, либо увеличенной, предполагавшей повторное насыщение 600 мг с последующим приемом препарата 150 мг в сутки на протяжении 6 месяцев. Выбор удвоенной дозы клопидогрела был во многом обусловлен данными исследования CURRENT OASIS 7 [11], в котором было доказано ее превосходство перед стандартной в отношении профилактики сосудистых событий (главным образом — тромбозов стента) у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ.

В исследовании GRAVITAS увеличение дозы клопидогрела ассоциировалось с существенным снижением уровня OPT — в среднем на 80 PRU. Однако такие положительные фармакодинамические эффекты не сопровождались улучшением клинических исходов, частота которых в сравниваемых группах была абсолютно одинаковой — 2,3%. Возможной причиной “неудачи” исследования было включение относительно легких больных, следствием чего стала невысокая частота неблагоприятных исходов, а также некорректно выбранная “отрезная точка” PRU (см. выше), что не позволило обнаружить преимуществ от интенсификации антитромботического лечения. Необходимо, однако, обратить внимание на выраженную зависимость высокой OPT от множества факторов, включая пол, возраст, сахарный диабет, почечную недостаточность, гипертонию, ОКС и т.д. Важно также, что превышение границы высокой OPT (≥ 230 PRU) сохранялось у 40% больных, несмотря на удвоение дозы клопидогрела. Все это позволило организаторам исследования предположить, что высокая OPT сама по себе является немодифицируемым фактором риска и лишь отражает отягощенность в отношении клинических показателей, традиционно ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом.

Вполне возможно, что удвоения дозы клопидогрела просто недостаточно для преодоления высокой OPT. В первую очередь это касается больных с генетически предопределенной резистентностью к клопидогрелу, обусловленной замедлением его трансформации в системе печеночных цитохромов CYP2C19. Хорошо известно, что носительство аллельных вариантов низкой активности CYP2C19* ассоциируется со снижением концентрации активного метаболита клопидогрела в крови и высокой реактивностью тромбоцитов [29]. Фармакогенетические исследования показали, что преодоление пороговых для ишемического риска значений OPT достигается у таких больных при использовании более высоких поддерживающих доз клопидогрела — 225 и даже 300 мг в сутки [30]. При этом достижение целевого уровня OPT возможно лишь при гетерозиготном носительстве аллельных вариантов медленной активности. У гомозиготных носителей подавле-

ние функции тромбоцитов практически отсутствует при приеме клопидогрела даже в таких высоких дозах. Исходя из вышеизложенного, лучшие перспективы для коррекции высокой ОПТ могут быть у новых блокаторов P2Y₁₂, обмен которых не связан с системой CYP 450. В этой связи представляют интерес два других исследования — ARCTIC и TRIGGER-PCI.

В исследовании ARCTIC [31] у 2440 больных с запланированным ЧКВ сравнивались две стратегии антитромбоцитарной терапии — стандартная и “усиленная”, предусматривавшая тестирование функции тромбоцитов перед выполнением ЧКВ и через 2-4 недели после процедуры, и при необходимости снижение ОПТ до целевых значений, используя высокую дозу клопидогрела, либо празугрел. Однако, последний препарат применялся относительно редко, и на момент окончания исследования доля больных, принимающих его в группе усиленного лечения, составила всего 11,9%. Исследование не смогло продемонстрировать преимуществ усиленного подхода перед стандартным как в отношении профилактики ишемических событий (смерть, ИМ, инсульт, тромбоз стента и потребность в экстренной реваскуляризации) — ОР=1,13; 95% ДИ 0,98-1,29; $p=0,10$, так и в отношении профилактики кровотечений — ОР=0,90; 95% ДИ 0,46-1,05. Более того, была обнаружена тенденция к более высокой частоте смертельных исходов (2,3% против 1,6%), в основном связанных с развитием ОКС при усилении антитромбоцитарной терапии.

Еще одно исследование — TRIGGER PCI [32], в котором больные, подвергнутые плановой ЧКВ и имевшие высокую ОПТ (>208 PRU), рандомизировались для продолжения терапии клопидогрелом либо его замены на празугрел, также не оправдало надежд и было завершено досрочно из-за очень низкой частоты ишемических исходов в обеих сравниваемых группах.

Таким образом, несмотря на кажущуюся целесообразность усиления антитромбоцитарной терапии у лиц с высокой ОПТ на клопидогреле, достаточной доказательной базы для рутинного осуществления такого подхода пока все же нет. Как уже было отмечено, одним из недостатков обсуждавшихся выше исследований являлась довольно низкая частота сосудистых событий в сравниваемых группах. Поэтому, вполне возможно, что целевую когорту, у которой все же стоит оценивать действие клопидогрела с последующей возможной модификацией лечения, должны составлять достаточно тяжелые больные с высоким потенциальным риском неблагоприятных исходов.

В качестве подтверждения данной гипотезы можно привести результаты систематизированного анализа Aradi et al. [33], объединившего данные 10 проспективных исследований, проведенных

за период с 2008 по 2011гг и включавших, в общей сложности, 4213 больных, подвергнутых ЧКВ. Мета-анализ показал, что персонификация антитромбоцитарной терапии на основании данных ОПТ позволяет снизить риск таких событий, как смерть и тромбоз стента на 62%, и ИМ — на 53%. Справедливо все же заметить, что практически ни одно из исследований, вошедших в метаанализ (включая уже обсуждавшиеся GRAVITAS и TRIGGER-PCI), не смогло по отдельности продемонстрировать достоверного влияния измененной тактики лечения на данные события. Очень важно, что польза от более интенсивной терапии напрямую зависела от риска развития тромбоза стента на стандартной дозе клопидогрела. Оказалось, что интенсификация лечения была полезной лишь при очень высокой частоте определенного тромбоза стента, превышающей 2% в течение первых 30 дней после ЧКВ. Для сравнения отметим, что в большинстве современных, хорошо организованных, исследований, выполненных в т.ч. у больных ОКС, частота развития осложнения за такой же период времени была в полтора — два раза меньше [4, 11, 34].

В 2014г были опубликованы результаты единственного на сегодняшний день одноцентрового регистра, специально организованного для оценки эффективности и безопасности персонифицированного подхода к назначению антитромбоцитарной терапии у наиболее тяжелой категории пациентов ($n=741$) — подвергнутых инвазивному лечению в связи с ОКС [35]. Все больные исходно получали стандартное лечение клопидогрелом, на фоне которого через 12-36 часов после ЧКВ была определена ОПТ на приборе Multiplate. Лица, имевшие высокую ОПТ в соответствии с отрезной точкой, предложенной для данного прибора, в дальнейшем получали удвоенную дозу клопидогрела, либо празугрел. Особенностью регистра при выборе удвоенной дозы клопидогрела или празугрела было отсутствие рандомизации. Решение о выборе варианта усиленного антитромбоцитарного лечения принималось на основе консилиума семи экспертов. При отсутствии высокой ОПТ продолжалось обычное лечение клопидогрелом. Оказалось, что удвоенная доза клопидогрела не смогла защитить от развития тромботических осложнений. По сравнению с больными, не имевшими нарушения чувствительности к клопидогрелу, суммарный риск смерти, ИМ, тромбоза стента и инсульта в указанной группе повышался более, чем в два раза: ОР=2,27 (1,45-3,55), $p<0,0001$. Напротив, среди больных, получавших празугрел в связи с высокой ОПТ, частота указанных исходов не отличалась от таковой среди лиц с нормальной чувствительностью к клопидогрелу.

Результаты этого единственного нерандомизированного одноцентрового регистра нельзя восприни-

Таблица 1

**Рекомендации рабочей группы экспертов по тромбозам Европейского кардиологического общества
о целесообразности исследования функции тромбоцитов у больных ИБС [15, 16]**

Клиническая значимость исследования функции тромбоцитов	Уровень доказательств
В повседневной практике больные ОКС среднего и высокого риска, подвергаемые ЧКВ, должны при отсутствии противопоказаний вместо клопидогрела получать ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов нового поколения, рутинное исследование ОРТ у них не рекомендуется.	A
Больные стабильной стенокардией после успешного планового ЧКВ должны получать стандартную дозу клопидогрела, рутинное исследование функции тромбоцитов с целью усиления блокады P2Y ₁₂ рецепторов у них не рекомендуется.	B
Несмотря на то, что доказательства скудные, исследование функции тромбоцитов может быть рассмотрено у отдельных больных ОКС, подвергаемых стентированию, получающих клопидогрел, у которых предполагаемая польза от новых P2Y ₁₂ ингибиторов не столь очевидна: 1. больные с эпизодом большого кровотечения в анамнезе или с очень высоким риском кровотечения; 2. больные с низким риском тромботических осложнений (тропонин-негативные без дополнительных ФР) эти пациенты при отсутствии высокой ОРТ к АДФ могут продолжать лечение клопидогрелом.	C
Исследование функции тромбоцитов может обсуждаться в странах, где ограничена доступность тикагрелора и празугрела или имеются жесткие ограничения к их применению с целью выявления больных ОКС с высоким риском тромботических осложнений и высокой ОРТ на клопидогреле. Таких больных целесообразно перевести на тикагрелор/празугрел.	C
Несмотря на недостаточное количество клинических исследований, определение ОРТ к АДФ может обсуждаться у отдельных больных стабильной ИБС для оптимизации ингибирования P2Y ₁₂ рецепторов в случаях: • неожиданного тромботического осложнения (тромбоза стента), возникшего вопреки приверженности к лечению клопидогрелом; • существенно повышенного риска тромбоза стента, связанного с состоянием больного или особенностями коронарного вмешательства (неудовлетворительные результаты ЧКВ, множественное стентирование у больных высокого риска); • когда тромбоз стента может иметь катастрофические последствия (ЧКВ на единственной функционирующей артерии, ЧКВ ствола ЛКА включая бифуркацию).	C
Исследование ОРТ к АДФ не рекомендуется у больных, нуждающихся в длительном лечении антикоагулянтами, т.к. связь ОРТ к АДФ и тромбоза стента установлена для больных, не получающих антикоагулянты. Тройная антитромботическая терапия существенно повышает риск кровотечений.	C

Примечание: Уровень А: доказательства основаны на нескольких рандомизированных исследованиях или метаанализах, Уровень В: доказательства основаны на единственном рандомизированном исследовании или на нерандомизированных исследованиях, Уровень С: доказательства основаны на согласованном мнении экспертов и/или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов, ретроспективных исследованиях, регистрах.

мать как однозначное руководство к действию. Следует отметить, что предложенная авторами тактика идет в разрез с существующими клиническими рекомендациями, в соответствии с которыми при лечении ОКС, вне зависимости от результатов ОРТ к АДФ, следует отдавать предпочтение новым блокаторам P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, а не клопидогрелу [4-6]. В первую очередь, это касается больных умеренного и высокого риска (в частности, имеющих повышение сердечных тропонинов), которых в обследуемом исследовании было почти 90%.

Аналогично, в случае выполнения плановых ЧКВ, рутинная замена клопидогрела на более активное лечение только на основании ОРТ также не может считаться правильной. Напомним, что при таких вмешательствах клопидогрел, применяемый в стандартной дозе, к концу февраля 2015 года остается единственным препаратом выбора [4]. Как уже было отмечено, в условиях низкого риска ишемических событий назначение более активных лекарств не принесет дополнительной пользы, но при этом совершенно естественно увеличит вероятность развития кровотечений.

Наиболее взвешенной представляется позиция экспертов рабочей группы по тромбозам ЕКО, 2014г [15, 16] — таблица 1, в соответствии с которой боль-

ные ОКС среднего и высокого риска при отсутствии противопоказаний должны получать новый блокатор P2Y₁₂, а больные стабильной стенокардией после плановой ЧКВ — стандартную дозу клопидогрела. Еще раз подчеркнем, что рутинная оценка функции тромбоцитов/модификация лечения в этих случаях не рекомендована.

По всей видимости, оценка ОРТ может быть рассмотрена для больных ОКС, подвергаемых имплантации стентов, в случаях, когда достоинства новых блокаторов P2Y₁₂ изучены недостаточно (при предшествующих крупных кровотечениях или высоком риске их развития, а также при относительно низком риске тромботических событий, например, нормальном уровне тропонина и т.п.). Для больных стабильной стенокардией тестирование функции тромбоцитов предлагается рассмотреть при очень высоком риске тромботического события, исходя из особенностей клиники или выполнения процедуры (неудачная, комплексная пластика у больного высокого риска), либо при его возможных катастрофических последствиях (последний оставшийся сосуд, ствол ЛКА, включая бифуркацию). Также предлагается использовать оценку ОРТ при тромбозе стента на фоне приема клопидогрела.

Предполагается, что больные с адекватным подавлением ОРТ в ответ на стандартную дозу клопидогрела могут продолжать проводимое лечение (особенно при высоком риске кровотечений и/или относительно низкой вероятности развития ишемических событий). Напротив, высокая ОРТ может являться основанием для замены клопидогрела на празугрел или тикагрелор. Увеличение дозы клопидогрела при высокой ОРТ менее предпочтительно.

Указанные предложения представляются вполне обоснованными за исключением оценки ОРТ у больных, перенесших тромбоз стента. Развитие тромбоза стента (если он не может быть объяснен техническими проблемами во время ЧКВ) может прямо указывать на неуспех антиагрегантной терапии. Кроме того, хорошо известно, что празугрел и тикагрелор более эффективны, чем клопидогрел в отношении профилактики данного осложнения [36, 37]. Поэтому для обсуждаемой категории больных логичней было бы сразу назначить новый блокатор P2Y₁₂, нежели оценивать чувствительность к клопидогрелу [4].

Предложения по оценке ОРТ и модификации антитромбоцитарного лечения не применимы в отношении больных, нуждающихся в хронической терапии пероральными антикоагулянтами [15, 16]. На сегодняшний день единственным одобренным вариантом трехкомпонентной антитромботической терапии является комбинация антикоагулянта с аспирином и стандартной дозой клопидогрела. Более активное лечение ожидается увеличит риск кровотечений, который и так крайне высок у этих больных. Справедливо также заметить, что добавление антикоагулянта само по себе способно снизить вероятность развития тромбоза стента за счет ингибирования активации тромбоцитов, индуцированной тромбином [34].

Указанные соображения по оценке действия клопидогрела и модификации лечения могут быть так же справедливы и для генетического тестирования. Повторим, что высокая ОРТ на клопидогреле зависит от множества факторов, с том числе — от генетических, связанных с замедлением его печеночной трансформации и снижением концентрации активного метаболита в крови. Так, например, ретроспективное определение фармакогенетики клопидогрела в исследовании GRAVITAS показало, что носительство аллелей медленной активности CYP2C19*2 было напрямую связано с ОРТ, существенно увеличивая шанс высоких агрегационных ответов (≥ 230 PRU): в два раза при гетерозиготном и в девять раз — при гомозиготном генотипе [38]. Другими факторами, определяющими высокую ОРТ, совершенно логично являлись клинические показатели — пол, возраст, наличие сахарного диабета, ОКС и т.д. Нами были получены похожие результаты при анализе когорты

больных, подвергаемых плановым ЧКВ [39]. По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами высокой ОРТ оказались: носительство хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 (относительный риск высокой ОРТ=6,1), возраст старше 65 лет (ОР=2,1), женский пол (ОР=4,0) и сахарный диабет (ОР=5,3).

По вполне понятным причинам нарушение фармакогенетики клопидогрела ассоциируется со снижением его клинической эффективности. Повышение риска развития неблагоприятных исходов у носителей полиморфизмов низкой активности CYP2C19* было продемонстрировано как у больных ОКС, так и у больных со стабильной стенокардией, получавших данный препарат [24, 40-49]. К настоящему моменту такая зависимость доказана в первую очередь для аллелей CYP2C19*2. Частота гетерозиготного носительства этого полиморфного маркера составляет порядка 25 — 30% у лиц европеоидной расы и 50% — у монголоидов, гомозиготное носительство встречается реже: в 2% и 14% случаев, соответственно [50].

Начиная с 2010г, производитель оригинального клопидогрела и Администрация по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) в США [29, 51] считают необходимым обратить внимание практических врачей на “зависимость эффективности препарата от превращения его в активный метаболит в системе цитохромов P450, наиболее важным из которых является CYP2C19*2”. Одновременно отмечается доступность для использования в клинике как функциональных методов оценки ОРТ (см. выше), так и генетических тест-систем, для определения аллельных вариантов фермента CYP2C19* как наиболее значимого в обмене клопидогрела. Совершенствование лабораторного оборудования и появление прикроватных систем позволяет получить данные фармакогенетического анализа уже в течение трех часов от момента забора крови, что фактически сопоставимо с быстротой оценки ОРТ.

Какому тесту — функциональному или генетическому — отдавать предпочтение, не ясно. Определенным недостатком функциональных тестов является необходимость предварительного (за 6-24 ч) насыщения клопидогрелом. Кроме того, уровень ОРТ, в отличие от результатов генотипирования, подвержен влиянию значительного числа клинических факторов риска.

В любом случае, серьезной доказательной базы для внедрения персонализированного подхода к антиагрегантному лечению в повседневную практику пока нет, а все существующие международные предписания [4, 6, 8] носят весьма осторожный характер (класс рекомендаций Ib). В этой связи недавно опубликованное заключение междисциплинарного совета российских экспертов [52], в котором указыва-

ется на “очевидную необходимость тестирования функции тромбоцитов в клинической практике”, нам представляется не вполне обоснованным и преждевременным.

Следует понимать, что более активное подавление функции тромбоцитов имеет не только положительные, но и отрицательные стороны, а именно — повышение риска кровотечений. Так, в упоминавшемся регистре ADAPT-DES значения ОРТ ниже отрезного порога (208 PRU) ассоциировались с достоверным, на 27% (ОР=0,73 (0,61-0,89), $p=0,002$), увеличением риска развития клинически значимых кровотечений [12]. Возникновение кровотечений практически полностью нивелировало положительный эффект низкой ОРТ в отношении тромбоза стента и ИМ. Не удивительно, что смертность больных в группах, сформированных в зависимости от уровня ОРТ, достоверно не различалась. Это еще раз показывает, что “модификация” высокой ОРТ не всегда является полезной.

На сегодняшний день наиболее актуальным является поиск так называемого “терапевтического окна” ОРТ, в пределах которого может быть достигнут оптимальный баланс между тромбозами и кровотечениями. Верхнюю границу этого окна, определяющую риск тромботических исходов, можно считать, в известной степени, установленной. Как уже говорилось, для прибора VerifyNow P2Y₁₂ она составляет 208 PRU. Для прибора Multiplate она равняется 46 AU (arbitrary aggregation units — условных агрегационных единиц). Наконец, фосфорилирование VASP, ассоциирующееся с высоким ишемическим риском, должно превышать 50%.

Частота геморрагий закономерно нарастает по мере снижения ОРТ как при использовании клопидогрела, так и новых блокаторов P2Y₁₂. Речь идет не только о крупных или требующих обращения за медицинской помощью кровотечениях, но о повторяющихся эпизодах экхимозов при ушибах, кровоточивости из десен или носа во время утреннего туалета, из порезов при бритье и т.п. Такие “надоедливые” кровотечения не имеют большой клинической значимости и, по всей видимости, лишь отражают адекватное подавление функции тромбоцитов [39]. Специально оценивать ОРТ и, тем более, отменять какой-либо из компонентов антиагрегантного лечения в случае их возникновения явно не следует.

Данные о границе ОРТ, ассоциирующейся с увеличением риска серьезных кровотечений, разноречивы. Многие исследования обнаружили значимый рост числа кровотечений при значениях реактивности менее 189-208 PRU и, тем самым, опровергли саму возможность существования “терапевтического окна”. Эксперты рабочей группы американской коллегии кардиологов по реактивности тромбоцитов в АДФ предлагают ориентироваться на более низкий пороговый уровень ОРТ — 85 PRU [25]. В любом слу-

чае лечебная тактика в отношении больных с чрезмерно подавленной ОРТ (в отличие от высокой) не определена. По крайней мере, никакой модификации лечения для таких пациентов существующими рекомендациями не предусмотрено.

Вообще, следует понимать, что низкая ОРТ отражает адекватное действие антитромбоцитарного лекарства. Американские и европейские эксперты полагают, что больные ОКС с достаточным снижением ОРТ на клопидогреле не нуждаются в назначении более активных блокаторов P2Y₁₂ [15, 16, 25]. Возможно, это позволит без ущерба для эффективности повысить безопасность лечения и уменьшить его стоимость (особенно при использовании дешевых генерических препаратов клопидогрела), однако данная концепция основана исключительно на здравом смысле и нуждается в соответствующем документальном подтверждении.

На сегодняшний день целесообразность оценки ОРТ для предотвращения геморрагических осложнений продемонстрирована только в отношении больных, подвергаемых крупным операциям. Как правило, блокатор P2Y₁₂ перед такими операциями следует отменять. Срочную операцию предлагается, по возможности, отложить на 1-2 дня. При выполнении плановых вмешательств клопидогрел и тикагрелор отменяют, как минимум, за пять дней, а прасугрел — за семь дней. Однако восстановление функции тромбоцитов может наступать раньше, и в этих случаях задержка с выполнением операции не оправдана. В исследовании TARGET CABG [53] определение ОРТ позволило вдвое сократить средний срок ожидания коронарного шунтирования после отмены клопидогрела без увеличения риска развития кровотечений. Эксперты Американского общества торакальных хирургов [54] считают обоснованным оценивать ОРТ для установления безопасного времени выполнения срочного оперативного вмешательства (в том числе внекардиального) после отмены двойной антитромбоцитарной терапии.

Заключение

Высокую остаточную реактивность тромбоцитов к АДФ можно рассматривать как фактор риска развития ишемических событий (в первую очередь — инфарктов миокарда и тромбозов стента) после ЧКВ.

Прогностическую значимость высокой ОРТ следует оценивать с учетом времени, прошедшего после ЧКВ, и наличия клинических факторов (ОКС, пожилого возраста, сахарного диабета, хронической болезни почек и т.д.), традиционно определяющих высокий ишемический риск.

Для оценки остаточной реактивности тромбоцитов к АДФ предлагается использовать один из трех методов: полуавтоматическую агрегатометрию на приборах VerifyNow и Multiplate, а также оценку

фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии.

Крупные рандомизированные испытания не подтвердили пользу от модификации антитромбоцитарной терапии в зависимости от уровня ОРТ к АДФ. В связи с этим рутинное тестирование функции тромбоцитов в клинике не рекомендовано.

Оценка ОРТ к АДФ может быть рассмотрена в отношении отдельных категорий больных, получающих клопидогрел (табл. 1), если это способно оказать влияние на дальнейший выбор лечения:

— высокая ОРТ к АДФ может свидетельствовать об ослабленном действии клопидогрела. В случае высокого риска ишемических событий у таких больных при отсутствии противопоказаний предлагается замена клопидогрела на более активные препараты — празугрел или тикагрелор. Увеличение дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно;

— адекватное подавление ОРТ к АДФ предполагает отсутствие нарушений фармакодинамики клопидогрела. При относительно невысоком риске ишемических событий и/или высоком риске кровотечений предлагается продолжить лечение клопидогрелом в стандартной дозировке.

Фармакодинамика клопидогрела определяется скоростью превращения его в активный метаболит в системе цитохромов P450, наиболее важным из которых является CYP2C19*. Носительство

аллельных вариантов, кодирующих образование фермента с низкой активностью, ассоциируется с уменьшением содержания активного метаболита препарата, меньшим подавлением функции тромбоцитов и более высокой частотой ишемических событий, включая тромбозы стентов. К настоящему моменту такая зависимость доказана, в первую очередь, для аллелей низкой активности CYP2C19*2, частота встречаемости которых в европейской популяции составляет около 20%. Генотип, как и ОРТ, распознаваем у постели больного. Рекомендации по фармакогенетическому тестированию и лечебная тактика в отношении больных с генетически обусловленным ослаблением действия клопидогрела аналогичны рекомендациям по тестированию функции тромбоцитов.

Низкая ОРТ на лечении связана с развитием геморрагических осложнений. Однако значимость тестирования функции тромбоцитов в отношении оценки риска кровотечений установлена хуже, чем в отношении риска тромбозов. На сегодняшний день целесообразность оценки ОРТ для предотвращения геморрагических осложнений продемонстрирована только в отношении больных, подвергаемых крупным операциям. У таких больных предлагается оценивать ОРТ для установления безопасного времени выполнения оперативного вмешательства после отмены двойной антитромбоцитарной терапии.

Литература

1. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. VNOG Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2007;6 (8), Suppl. 1. Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (8), Приложение 1).
2. National guidelines for the treatment of ACS without persistent ST elevation on ECG. VNOG Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2006; 5(8), Suppl. 1. Russian (Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(8), Приложение 1).
3. National recommendations for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. VNOG Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2009; 8(6), Suppl. 6. Russian (Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), Приложение 6).
4. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
5. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. JACC 2013; 61, 4: e78-140.
6. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology 2014; 64, 24: e139-e228.
7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2012) 33, 2569-619, doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
8. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation European Heart Journal (2011) 32, 2999-3054 doi:10.1093/eurheartj/ehs236.
9. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71-86.
10. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Lancet. 2009 May 30; 373(9678): 1849-60.
11. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
12. Stone GW, Witzenschnitzer B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. Lancet 2013; 382: 614-23.
13. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). J Am Heart Assoc 2012; 1: e000703.
14. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. N Engl J Med. 2012 Nov 29; 367(22): 2100-9. doi: 10.1056/NEJMoA1209979.
15. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. European Heart Journal (2014) 35, 209-215 doi:10.1093/eurheartj/ehs375.
16. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Supplementary material. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2013/08/23/ehs375.DC1/ehs375supp.pdf>.
17. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl): e89S-e119S.
18. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. Circulation. 2005 May 24; 111(20): 2560-4.
19. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation. 2003 Jun 17; 107(23): 2908-13.
20. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004 Jun 29; 109(25): 3171-5.
21. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. J Am Coll Cardiol. 2006 Nov 7; 48(9):1742-50.

22. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-7.
23. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2007 Aug; 154(2): 221-31.
24. Komarov AL, Shakhmatova OO, Ilushenko TA, et al. Assessment of risk of cardiovascular events in patients of stable coronary artery disease receiving clopidogrel: platelet function or genetic studies? *Doctor.Ru* 2012; 6: 12-20. Russian (А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, Т. А. Илющенко, и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру*. 2012; 6: 12-20).
25. Tantry US, Bonello L, Aradi D, for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-73.
26. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29:992-1000.
27. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011 Mar 16;305(11):1097-105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
28. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation*. 2011; 124: 1132-7.
29. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020839s048lbl.pdf
30. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011; 306(20): 2221-8.
31. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-9.
32. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159-64.
33. Aradi D, Komocsi A, Price MJ, et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):2140-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.100.
34. Gibson CM, Chakraborti AK, Mega J, et al. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51 *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 286-90.
35. Aradi D, Tornyo A, Pinter T, et al. Optimizing P2Y₁₂ Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1061-70.
36. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15; 357(20): 2001-15.
37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10; 361(11): 1045-57.
38. Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29; 59(22): 1928-37.
39. Guskova EV, Panchenko EP, Komarov AL, et al. Residual platelet reactivity to ADP and the risk of bleeding in stable CHD patients receiving double antiplatelet therapy for planned percutaneous coronary intervention. *Russ J Cardiol* 2015; 3 (119): 35-42. Russian (Е. В. Гуськова, Е. П. Панченко, А. Л. Комаров, и др. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДП и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрес-
- кожным коронарным вмешательством. *Российский кардиологический журнал* 2015; 3 (119): 35-42).
40. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4): 354-62.
41. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 1681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 20; 51(20): 1925-34.
42. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009 Mar 15; 103(6): 806-11.
43. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009 Apr; 30(8): 916-22.
44. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009 Jan 24; 373(9660): 309-17.
45. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4): 363-75.
46. Mega JL, Simon T, Anderson JL, et al. CYP2C19 genetic variants and clinical outcomes with clopidogrel: a collaborative meta-analysis. *Circulation* 2009; 120, 18. Suppl.: 598-9. Abstract 2126
47. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304, 16: 1821-30.
48. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation* 2011;121(4):512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
49. Komarov AL, Panchenko EP, Donnikov AE, et al. Factors determining the clinical efficacy of clopidogrel and prognosis in patients with stable ischemic heart disease. *Cardiology*, 2011; 2: 8-18. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. и др. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2011; 2: 8-18).
50. Xie, et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50.
51. ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA "Boxed Warning" A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *JACC* 2010; 56, 4, ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert July 20, 2010: 321-41.
52. The role of testing the functional activity of platelets in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Conclusion the interdisciplinary Council of Experts of the Russian society of angiologists and vascular surgeons, the Russian scientific society of interventional cardiology, National Association for the fight against stroke, National scientific society of inflammation. Rational pharmacotherapy in cardiology 2014;10(6): 679-87. Russian (Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014;10(6): 679-87).
53. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 261-9.
54. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1761-81.

ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ К АДФ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ ДВОЙНУЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ В СВЯЗИ С ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

Гуськова Е. В., Панченко Е. П., Комаров А. Л., Добровольский А. Б., Самко А. Н.

Цель. Изучить значение остаточной реактивности тромбоцитов (ОПТ) к аденозиндифосфату (АДФ) и носительство полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2C19 в отношении риска развития кровотечений у больных стабильной ИБС, подвергнутых плановому ЧКВ и получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелом.

Материал и методы. У больных со стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ, определены генотипы полиморфных маркеров гена, связанного с метаболизмом клопидогрела (CYP2C19*1,*2,*3,*17) и исследована ОПТ к АДФ на терапии клопидогрелом с помощью анализатора VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, США, San Diego, USA) при плановом визите пациента в клинику через 5-12 месяцев лечения.

Результаты. У больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым ЧКВ в течение 12 месяцев, МКНЗ кровотечения оказались наиболее частыми, 51,1% больных отметили их появление в течение периода наблюдения, частота больших кровотечений составила 3,2%, МКЗ кровотечений — 9%. МКНЗ кровотечения являются причиной прерывания ДАТТ у 14-15% больных после планового ЧКВ. Значение ОПТ к АДФ менее 205 PRU у больных стабильной ИБС, получающих аспирин и клопидогрел после планового ЧКВ, в 7,8 раз повышает риск развития МКНЗ кровотечений. У больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ в течение 12 месяцев, не обнаружено взаимосвязи тромботических исходов и реваскуляризации с величиной ОПТ к АДФ. Обнаружена взаимосвязь между величиной ОПТ к АДФ и носительством медленно функционирующих аллелей метаболизма клопидогрела. МКНЗ кровотечения не связаны с крупными кровотечениями и отражают эффективно проводимую антитромбоцитарную терапию, что подтверждается достоверно меньшей частотой повторных реваскуляризации в связи с рестенозом и отсутствием тромбозов стентов в группе пациентов с МКНЗК.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 35–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-35-42>

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов к аденозиндифосфату, кровотечения, плановое ЧКВ.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

Гуськова Е. В.* — аспирант лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Добровольский А. Б. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Самко А. Н. — профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения

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

АДФ — аденозиндифосфат, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МКНЗ — малые, клинически незначимые, МКЗ — малые, клинически значимые, ОКС — острый коронарный синдром, ОПТ — остаточная реактивность тромбоцитов, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, PRU — platelet reactivity unit.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

RESIDUAL PLATELET REACTIVITY TO ADP AND THE RISK OF BLEEDING IN STABLE CHD PATIENTS RECEIVING DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY FOR ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Guskova E. V., Panchenko E. P., Komarov A. L., Dobrovolsky A. B., Samko A. N.

Aim. To study the significance of residual platelet reactivity (RPR) to adenosine diphosphate (ADP) and carriage of the gene cytochrome P450 CYP2C19 polymorphisms in relationship to the bleeding risk in stable CHD patients, undergoing planned PCI and receiving double antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel.

Material and methods. In stable CHD patients after planned PCI we studied genotypes of polymorphic gene markers, related to clopidogrel metabolism (CYP2C19*1,*2,*3,*17) and studied RPR to ADP at clopidogrel treatment with VerifyNow P2Y₁₂ analyzer (Accumetrics, USA, San Diego, USA) at planned clinic visit in 5-12 months of treatment.

Results. In CHD patients receiving double antiplatelet therapy for planned PCI during 12 months, minor clinically non-significant bleedings (MCNS) were the most prevalent, 51,1% noted them during follow-up, and major bleedings (MB) occurred in 3,2%, minor clinically significant (MCS) — 9%. MCNS are the reason for DAT interruption in 14-15% patients after planned PCI. The value of RPR to ADP less than 205 PRU in stable CHD with aspirin and clopidogrel after planned PCI 7,8 times increases the risk of MCNS bleedings. In stable CHD with DAT after planned PCI

during 12 months there was no any relationship of thrombotic outcomes and revascularization with the value of RPR to ADP. There was relationship noted between the value of RPR to ADP and carriage of slowly functioning alleles of clopidogrel metabolism. MCNS are not related to major bleedings and reflect effectiveness of antiplatelet therapy, that is confirmed also by significantly lower rate of recurrent revascularizations due to restenosis and absence of stent thrombosis in the group of MCNSB.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 35–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-35-42>

Key words: residual platelet reactivity to adenosine diphosphate, bleedings, planned PCI.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

В последние годы в лечении больных ИБС неуклонно возрастает доля чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), требующих применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) аспирином и ингибитором P2Y₁₂ рецептора. С момента проведения первого ЧКВ появились новые ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор, празугрел), существенно усовершенствовались имплантируемые устройства, что способствовало снизить частоту тромбозов стентов в течение первого года до 0,7-1,5% [1], однако частота геморрагических осложнений остаётся достаточно высокой — 3-7,1% в год [2]. Несмотря на то, что появились два новых, более мощных ингибитора P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор и празугрел) клопидогрел и по сей день остаётся широко применяемым представителем этого класса антиагрегантов, что связано, прежде всего, с появлением большого числа дешёвых генерических препаратов.

Роль тромбоцитов в развитии артериального тромбоза установлена в эксперименте, а многочисленные клинические исследования, показавшие эффективность антитромбоцитарных препаратов в отношении риска развития инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных с различными формами ИБС, подтверждают данное положение [3-5].

Исследования по изучению функции тромбоцитов у больных ИБС проводятся более 50 лет, тем не менее, большинство из них имеют определённые ограничения, связанные с отсутствием стандартизации. Появление тест-системы VerifyNow для исследования функции тромбоцитов уменьшило проблемы, связанные с приготовлением образца богатой тромбоцитами плазмы, позволило сделать тест быстрым и «прикроватным», что, несомненно, способствовало организации ряда крупных исследований, в которых пытались оценить связь так называемой остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) к аденозиндифосфату (АДФ) с тромботическими исходами [6].

Изучение функции тромбоцитов, у больных, принимающих клопидогрел, позволило выделить пациентов малочувствительных к клопидогрелу, т.е. тех, у кого агрегация тромбоцитов подавлялась в меньшей степени, а величина ОРТ к АДФ была высокой. Как было впоследствии установлено, «высокая» ОРТ к АДФ у пациентов, получающих клопидогрел, связана с разными причинами, включая носительство т.н. «медленно функционирующих аллелей» цитохрома P450 CYP2C19, осуществляющего превращение клопидогрела в печени в активный метаболит. В исследованиях Mega JL et al., Комарова А.Л. и соавт. [8, 9] показана взаимосвязь тромботических исходов с носительством медленно функционирующих аллелей у больных, получающих клопидогрел. Имеются данные о связи ОРТ к АДФ с тромботическими исходами больных ОКС, подвергнутых ЧКВ. Связь ОРТ к АДФ с различными

видами кровотечений у больных, получающих ДАТТ, изучена в меньшей степени.

Целью нашего исследования было: в рамках проспективного наблюдения изучить значение ОРТ к АДФ и носительства полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2C19 в отношении риска развития кровотечений у больных стабильной ИБС, подвергнутых плановому ЧКВ и получающих ДАТТ аспирином и клопидогрелом.

Материал и методы

В исследование включали пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ и получающих ДАТТ. Исследование ОРТ к АДФ на терапии клопидогрелом выполнялось при плановом визите в клинику через 5-12 месяцев лечения с помощью анализатора VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, США, San Diego, USA). ОРТ к АДФ выражалась в условных единицах реактивности P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, в т.н. PRU (platelet reactivity unit). Исследование полиморфных вариантов гена цитохрома P450 CYP2C19 (*1,*2,*3,*17) проводилось на базе ЗАО «НПФ ДНК-Технология» методами, основанными на аллель-специфичной полимеразной цепной реакции.

В исследование не включались пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, перенесшие менее 1 месяца назад ОКС, ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и менее 6 месяцев назад — тромбоз глубоких вен/тромбоэмболию легочной артерии, страдающие тяжелой недостаточностью кровообращения (NYHA IV) и сопутствующей патологией, способной оказать самостоятельное влияние на прогноз.

Всем пациентам было выполнено ЧКВ с установкой стентов с лекарственным покрытием у подавляющего большинства больных (98,4%) и проводилась медикаментозная терапия, соответствующая европейским рекомендациям по реваскуляризации от 2014г.

При многососудистом или стентировании ствола ЛКА/проксимальной трети ПНА, бифуркационном стентировании, у больных сахарным диабетом, носителей аллельных вариантов CYP2C19*2,*3 доза клопидогрела по решению лечащего врача могла быть увеличена до 150 мг в сутки на протяжении от 2-х и, в ряде случаев, до 12 месяцев.

Конечными точками служили все эпизоды тромботических и геморрагических осложнений, а также проведение повторной плановой реваскуляризации, случившиеся в период наблюдения за больными. При статистической обработке полученных результатов учитывалось первое осложнение, повторные события не анализировались.

Тромботическими исходами считали: развитие эпизода ОКС — обусловленного определённым/

вероятным тромбозом стента (согласно критериям ARC — Academic Research Consortium) [7], ИИ или ТИА, тромбоэмболии лёгочной артерии. Также оценивалась потребность в проведении повторной реваскуляризации в бассейне коронарных и периферических артерий (АКШ, ЧКВ, операции в бассейне сонных, подключичных и бедренных артерий).

Геморрагические осложнения оценивали по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [10], одобренной рабочей группой по Тромбозам Европейского общества кардиологов (2011). Тип 1 по BARC соответствует малым клинически незначимым (МКНЗ) кровотечениям, тип 2 — малым клинически значимым (МКЗ) кровотечениям, типы 3–5 — большим кровотечениям.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программы STATISTICA 10,0, Graph Pad Prism 5.0, а затем в системе SAS 6.12. Для получения описательных характеристик изучаемых переменных использовались соответствующие процедуры SAS (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Непрерывные переменные описаны в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с использованием критериев Манна-Утти и критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось точным критерием Фишера (двусторонний вариант). Однофакторный и многофакторный анализ влияния различных клинических факторов на уровни ОРТ к АДФ осуществлялся методом линейной логистической регрессии. Для всех критериев статистически достоверным принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в исследование включено 188 пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ. Средний возраст составил $61,4 \pm 10,7$ лет, среди включённых пациентов преобладали мужчины — 76%. Самым частым фактором риска была артериальная гипертензия, которая регистрировалась у 91,4% пациентов, 32,4% больных имели курение в анамнезе. Сахарный диабет отмечался у 21,3% больных, ожирение с $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — у 42,6%. Большинство больных (88,9%) на момент включения в исследование имели стабильную стенокардию II–III ФК, 68,1% больных переносили в прошлом ОКС, а 11,2% — операцию АКШ; ИИ или ТИА имели в анамнезе 6,9% больных, у 9,5% больных имела клиника перемежающейся хромоты.

На фоне приема липидснижающей терапии среднее значение общего холестерина составило $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности — $2,9 \pm 1,0$ ммоль/л.

Все больные принимали бета-блокаторы, ИАПФ, статины, нитраты, антагонисты кальция, аспирин

Таблица 1

Клиническая характеристика больных стабильной ИБС

Всего, n (%)	188 (100)
Возраст, (М±SD)	61,4±10,7
Мужчины, n (%)	143 (76)
Женщины, n (%)	45 (24)
Артериальная гипертензия, n (%)	172 (91,4)
Курение	
– в анамнезе, n (%)	61 (32,4)
– в настоящее время, n (%)	44 (23,4)
– общее количество, n (%)	105 (55,8)
Сахарный диабет, n (%)	40 (21,3)
Глюкоза (М±SD), ммоль/л	5,6±1,0
Общий холестерин (М±SD), ммоль/л	4,7±1,2
Холестерин липопротеидов низкой плотности (М±SD), ммоль/л	2,9±1,0
Индекс массы тела $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, n (%)	80 (42,6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (5,9)
Креатинин (М±SD), мкмоль/л	80,3±16,6
Скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD (М±SD), мл/мин/1,73 м ²	83,0±17,8
Стабильная стенокардия ФК II–III, n (%)	167 (88,9)
ОКС более 1 месяца назад, n (%)	128 (68,1)
АКШ в анамнезе, n (%)	21 (11,2)
ИИ/ТИА в анамнезе более 1 месяца назад, n (%)	13 (6,9)
Перемежающаяся хромота, n (%)	18 (9,5)
Хроническая сердечная недостаточность (НУНА III), n (%)	10 (5,3)
ФВ левого желудочка $\leq 40\%$, n (%)	9 (4,8)

Таблица 2

Характеристика исходов, случившихся в течение 1 года наблюдения, у больных стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ

Характеристика исходов	n* (%)
Тромботические исходы	20 (10,6%)
ОКС	16 (8,5%)
– обусловленный определённым/вероятным тромбозом стента	5 (2,7%)/1 (0,5%)
Ишемический инсульт/ТИА	4 (2,1%)
Тромбоэмболия лёгочной артерии	1 (0,5%)
Потребность в проведении повторной реваскуляризации	20 (10,6%)
В бассейне коронарных артерий	
– АКШ	1 (0,5%)
– все ЧКВ со стентированием	16 (8,5%)
– повторное ЧКВ в связи с рестенозом	5 (2,7%)
В бассейне сонных и подключичных артерий	3 (1,6%)
Все тромботические исходы и реваскуляризации	37 (19,7%)
– тромбоз стента+повторное ЧКВ в связи с рестенозом	11 (5,8%)
Геморрагические исходы	100 (53,2%)
Большие кровотечения	6 (3,2%)
Малые клинически значимые кровотечения	17 (9,0%)
Малые клинически незначимые кровотечения	96 (51,1%)
Большие и малые клинически значимые	22 (11,7%)

Примечание: * — наблюдение проводилось до наступления первого события, поэтому сумма больных с событиями может быть меньше общего количества событий.

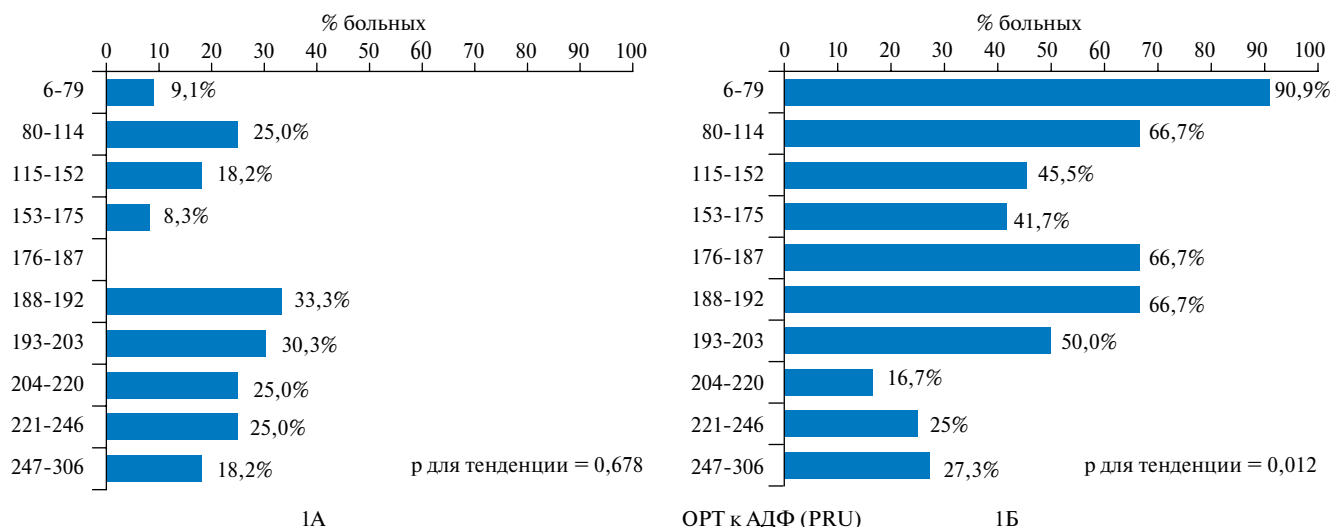


Рис. 1. Частота исходов и ОПТ к АДФ, n=115 (Децильный анализ).

А (расположен слева). Частота тромботических исходов и реваскуляризации в зависимости от величины ОПТ к АДФ.

Б (расположен справа). Частота малых, клинически незначимых кровотечений в зависимости от величины ОПТ к АДФ.

и блокатор P2Y₁₂ рецепторов в соответствии с рекомендациям ЕОК по реваскуляризации от 2014 года.

Длительность периода наблюдения за больными была от 3-х месяцев до 2,1 лет и в среднем составила 1,09±0,3 лет. Характеристика случившихся тромботических и геморрагических исходов у 188 больных представлена в таблице 2.

За период наблюдения тромботические исходы отмечены у 20 больных (10,6%). Среди тромботических исходов было 16 различных проявлений ОКС, среди которых были тромбозы стента (5 определённых и 1 вероятный). За период наблюдения случилось также два ишемических инсульта, две ТИА и одна ТЭЛА. У одного пациента отмечалось одновременно возникновение ТИА и неспровоцированной ТЭЛА.

Потребность в проведении повторной реваскуляризации возникла у 20 больных. У 16 больных в связи с усугублением клинической картины стенокардии выполнено повторное ЧКВ с установкой стентов, при этом у 5 пациентов причиной стенокардии был рестеноз. У одного пациента была выполнена операция АКШ. У трёх пациентов выполнены операции на сонных и подключичных артериях.

Объединённая конечная точка, включающая тромботические исходы и процедуры реваскуляризации была отмечена у 37 (19,7%) больных, среди которых тромбоз установленного стента и повторное ЧКВ в связи с рестенозом было у 11 (5,8%) пациентов.

За период наблюдения у 100 (53,2%) больных случились геморрагические осложнения. Большие кровотечения (типы 3-5 BARC) случились у 6 больных. Среди больших кровотечений было два желудочно-кишечных кровотечения, потребовавших экстренной госпитализации и эндоскопического лечения, одна пульсирующая гематома со снижением гемоглобина

на 30 г/дл, одно носовое кровотечение, потребовавшее госпитализации с проведением задней тампонады носа, одно внутримозговое кровоизлияние в кавернозную гемангиому продолговатого мозга, один геморрагический инсульт.

МКЗ кровотечения (тип 2BARC), потребовавшие обращения за медицинской помощью, случились у 17 (9,0%) больных. Среди МКЗ кровотечений отмечались кровоизлияние в склеру глаза (n=2), спонтанное кровотечение из ушной раковины в сочетании с кровоизлиянием в склеру глаза (n=3), геморроидальные кровотечения (n=3), кровянистые выделения из уретры (n=2), метроррагии (n=2), обильные носовые кровотечения, потребовавшие в одном случае проведения коагуляции слизистой оболочки носа (n=2), появление спонтанных и индуцированных гематом размером более 15 см (n=1), микрогематурия (n=2).

Самыми частыми были МКНЗ кровотечения (тип 1 BARC), они отмечались у 96 (51,1%) из обследованных пациентов и были представлены спонтанными и индуцированными травмой подкожными гематомами (n=26), кровоточивостью десен (n=4), повышенной кровоточивостью после порезов в результате бритья (n=4) и при взятии анализа крови (n=5), эпизодическим появлением нескольких капель крови в кале (n=4). У 53 больных были сочетания МКНЗ кровотечений, в том числе у 15 пациентов совместно с носовыми кровотечениями.

Одновременно большие и МКЗ кровотечения (типы 2-5 BARC) случились у 22 (11,7%) больных.

Количество тромбоцитов в группах больных со всеми кровотечениями и без кровотечений достоверно не отличалось и составило, соответственно, 231,4±56,9 x10⁹/л и 222,1±49,9 x10⁹/л, p=0,27.

ОПТ к АДФ на фоне приёма клопидогрела была исследована у 115 больных через 5-12 месяцев после ЧКВ. Распределение величин ОПТ к АДФ у обследованных приближалось к нормальному. Среднее значение ОПТ составило $174,1 \pm 62,9$ PRU (минимум — 6, максимум — 306 PRU).

Для предварительной оценки возможной связи тромботических исходов и реваскуляризации с величиной ОПТ к АДФ использовали децильный анализ. Как видно из данных, представленных на рисунке 1А, пациенты с тромботическими исходами и реваскуляризациями равномерно распределились по всем децилям величин ОПТ к АДФ.

При сравнении подгруппы больных без кровотечений с подгруппой больных с МКНЗ кровотечениями были выявлены различия между средними значениями ОПТ к АДФ, соответственно $186,1 \pm 57,3$ PRU и $155,5 \pm 63,5$ PRU ($p=0,01$). Также выявлены различия между средними значениями ОПТ к АДФ в подгруппах, объединивших больных с большими и МКЗ кровотечениями и больными с МКНЗ кровотечениями, соответственно $196,0 \pm 59,9$ PRU и $155,5 \pm 63,5$ PRU, $p=0,03$ (рис. 2).

Принимая во внимание, что МКНЗ кровотечения были самыми частыми и отмечались более чем у половины (51,1%) обследованных больных, мы отдельно проанализировали их распределение в зависимости от величины ОПТ к АДФ. Как видно из данных, представленных на рисунке 1Б, частота МКНЗ кровотечений возрастала при значениях ОПТ к АДФ менее 205 PRU, с достижением максимума у больных, попавших в первый дециль распределения ОПТ к АДФ (6-79 PRU).

Для поиска отрезной точки, наилучшим образом характеризующей взаимосвязь частоты МКНЗ кровотечений с величиной ОПТ к АДФ, у 115 пациентов была рассчитана вероятность (ОШ) развития МКНЗ кровотечений при пошаговых значениях ОПТ к АДФ (5 PRU). Как видно из данных, представленных на рисунке 3, наибольшее ОШ для МКНЗ кровотечений при минимальном диапазоне 95% доверительного интервала наблюдалось при величинах ОПТ к АДФ, равных 205-208 PRU. Для величин ОПТ к АДФ <205 PRU риск возникновения МКНЗ кровотечений составил 5,8 (95% ДИ 2,2-14,9), $p=0,0003$. Для величин ОПТ к АДФ <208 PRU риск развития МКНЗ кровотечений составил 6,0 (95% ДИ 2,2-16,2, $p=0,0004$). В качестве отрезной точки в нашем исследовании была выбрана величина ОПТ к АДФ=205 PRU, все величины ОПТ к АДФ менее 205 PRU в дальнейшем условно считали “низкими”, более 205 PRU — “высокими”.

Исследование полиморфных вариантов генов, кодирующих активность цитохрома P450 CYP2C19 (*1,*2,*3,*17) проведено у 185 больных. Носительство аллелей ослабленного метаболизма CYP2C19*1/*2 и *2/*2 выявлено, соответственно, у 20,5% и 1,6%

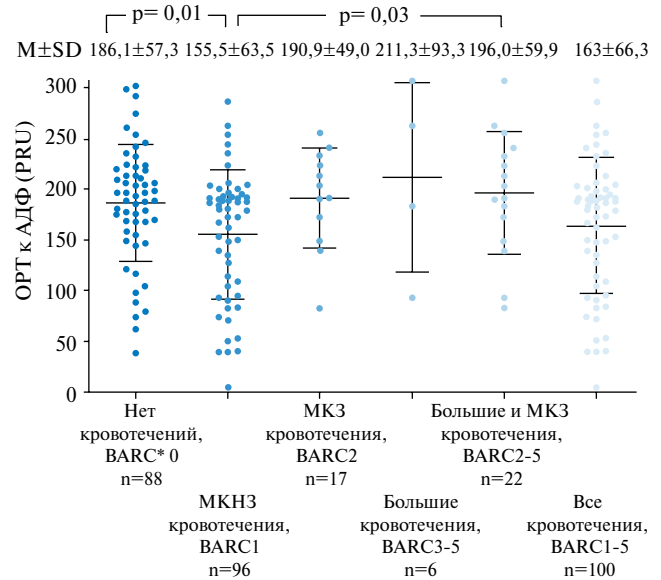


Рис. 2. Сравнение уровней ОПТ к АДФ у больных в зависимости от наличия и вида кровотечения (n=115 с измеренной ОПТ к АДФ).

Сокращение: BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — классификация кровотечений.

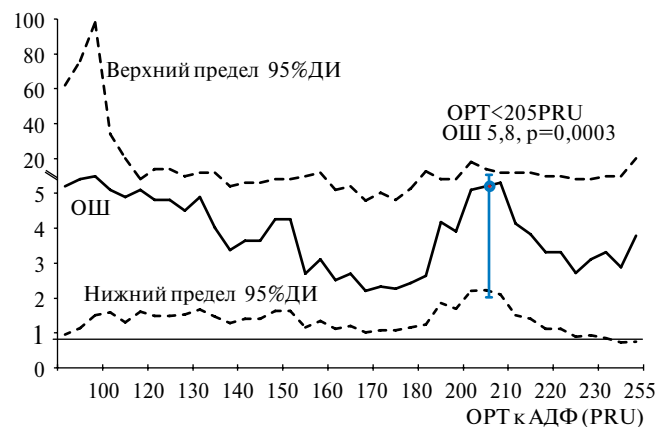


Рис. 3. Вероятность развития МКНЗ кровотечений в зависимости от величины ОПТ к АДФ, n=115. Поиск отрезных точек.

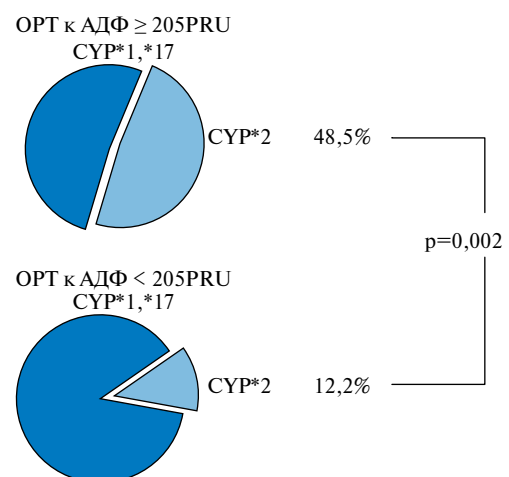


Рис. 4. Встречаемость полиморфных вариантов CYP2C19*1,*2,*3,*17, n=185 и зависимость носительства аллелей CYP2C19 (*1/*2 и *2/*2) от величины ОПТ к АДФ, n=115.

Таблица 3

Клинические и генетические показатели, связанные с “высокими” (≥ 205 PRU) значениями ОРТ к АДФ (метод логистической регрессии, многофакторный анализ)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст >65 лет	2,1	0,7-6,1	0,1
Женский пол	4,0	1,2-13,6	0,02
Сахарный диабет	5,3	1,6-17,0	0,005
Носительство полиморфизмов CYP2C19*1/*2, *2/*2	6,1	2,1-16,9	0,0006
Прием клопидогрела в дозе 150 мг в сутки	0,13	0,006-2,7	0,2

больных. Аллель CYP2C19*1/*3 обнаружен у 0,5% больных. Гетерозиготные аллели усиленного метаболизма CYP2C19*17, приводящие к повышению активности цитохрома и ускорению метаболизма клопидогрела, обнаружены в 24,3% случаев, гомозиготные — в 7,6% случаев. Одновременное носительство аллелей *2/*17 выявлено у 5,4% больных.

Частота носительства аллелей, ассоциированных со снижением метаболизма клопидогрела в зависимости от величины ОРТ, представлена на рисунке 3. Частота носителей медленно функционирующих аллелей оказалась существенно выше у больных с “высокой” ОРТ к АДФ (≥ 205 PRU) по сравнению с “низкой” ОРТ к АДФ (< 205 PRU), соответственно, 48,5% и 12,2%, $p=0,002$. Носительство аллелей CYP2C19*1,*3*17 не влияло на увеличение или уменьшение значений ОРТ к АДФ.

Результаты поиска клинических и генетических факторов, ассоциированных с “высокой” (≥ 205 PRU) и “низкой” ОРТ к АДФ (< 205 PRU) с помощью метода логистической регрессии представлены в таблице 3. “Высокая” ОРТ к АДФ ассоциировалась с женским полом, наличием сахарного диабета, носительством медленно функционирующего аллеля метаболизма клопидогрела. Единственным показателем, для которого имелась тенденция к наличию отрицательной связи с “высокой” ОРТ к АДФ, оказался приём клопидогрела в дозе 150 мг в сутки — ОШ 0,13, (95% ДИ 0,006-2,7), $p=0,2$.

Повторный расчёт риска развития МКНЗ кровотечений при значениях ОРТ к АДФ < 205 PRU среди обследованных 115 больных с учётом поправки на пол, возраст и клинические факторы риска оказался ещё выше — 7,8 (95% ДИ 2,6-23,3), $p=0,0002$.

Клинические исходы у пациентов с МКНЗ кровотечениями были сравнены с исходами больных без МКНЗ кровотечений в период наблюдения. Как видно из данных, представленных в таблице 4, частота всех тромботических исходов и реваскуляризаций в указанных группах не различалась. Тем не менее, суммарная частота тромбозов стентов и повторных ЧКВ в связи с развитием рестенозов была меньше в группе больных с МКНЗ кровотечениями, 2,08% против 9,78% ($p=0,02$), так же, как и частота тромбозов стентов: 0 против 6,52%, $p=0,021$. Сравнимые группы не различались по частоте больших кровотечений: 3,13% против 3,26% ($p=0,9$). У больных с МКНЗ кровотечениями имелась тенденция к увеличению МКЗ кровотечений: 11,46% против 6,52%, $p=0,24$.

Следует особо подчеркнуть, что в группе больных с МКНЗ кровотечениями, по сравнению с остальными пациентами, чаще из-за возникавших кровотечений отмечался нерегулярный приём аспирина, соответственно: 15,6 и 2,2%, $p=0,001$ и клопидогрела, соответственно: 14,6 и 4,3%, $p=0,017$. У больных с МКНЗ кровотечениями величина ОШ с поправкой на пол и возраст для “нерегулярного приёма аспирина” составила 6,9 (95% ДИ 1,5-31,8), $p=0,01$; а для “нерегулярного приёма клопидогрела” — 3,9 (95% ДИ 1,2-12,8), $p=0,02$.

Обсуждение

Наше исследование посвящено поиску предикторов кровотечений у пациентов, получающих комбинацию аспирина и клопидогрела (ДАТТ) после планового ЧКВ. Согласно литературным данным, частота всех кровотечений напрямую связана с режимом дозирования, характеристиками принимаемых антитромботических препаратов, а также с наличием сопутствующей патологии и у больных стабильной ИБС после ЧКВ, получающих комбина-

Таблица 4

Частота основных исходов у больных в зависимости от наличия или отсутствия малых клинически незначимых кровотечений в период наблюдения

Характеристика исходов и общее количество больных с исходами (n)	Больные с исходом, (%)		P ₁₋₂
	Больные с МКНЗК, n=96 (1)	Больные без МКНЗК, n=92 (2)	
Все тромботические исходы и реваскуляризации, (n=37)	16,7	22,8	0,288
Тромбоз стента+повторное ЧКВ в связи с рестенозом, (n=11)	2,1	9,8	0,02
Тромбоз стента, (n=6)	0	6,5	0,021
Большие кровотечения, (n=6)	3,1	3,3	0,9
Малые, клинически значимые кровотечения, (n=17)	11,5	6,5	0,238
Большие и малые, клинически значимые кровотечения, (n=22)	14,6	8,7	0,209

цию аспирина и клопидогрела, составляет от 1,7 до 8,8% в год [3, 4].

При изучении антитромботических препаратов особое внимание уделяется большим кровотечениям — как наиболее жизнеугрожающим. Причина крупных кровотечений в большинстве случаев предопределена сопутствующей патологией (анамнез язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки, новообразования, крупные кровотечения в анамнезе и т.д.), которая является пусковым фактором кровотечения. У больных стабильной ИБС, принимавших ДАТТ в течение 28 месяцев в исследовании CHARISMA, частота больших кровотечений составила всего 1,7% [4]. Малые кровотечения встречаются значительно чаще и порой являются необоснованной причиной преждевременного прекращения ДАТТ.

В нашем исследовании, включившем пациентов стабильной ИБС, принимавших ДАТТ, частота крупных кровотечений составила 3,2%, а малых — 51,1%, что близко к результатам других авторов [11, 12], обнаруживших малые (“надоедливые”) кровотечения соответственно у 85,7% и 28,9% больных ИБС, принимавших ДАТТ после успешных ЧКВ.

Любое кровотечение негативно сказывается на прогнозе больных, что, в случае большого кровотечения, связано с его последствиями, а в случае малых (“надоедливых кровотечений”) — с отказом от дальнейшего использования антитромбоцитарных препаратов, что подтвердили результаты нашего исследования: среди больных с МКНЗ кровотечениями нерегулярно принимали аспирин — 15,6%, а клопидогрел — 14,6%, что было достоверно чаще, чем у больных без МКНЗ кровотечений. Близкие результаты получены Roy et al. [11]: до 11,1% больных прекращают прием клопидогрела из-за малых, не имевших клинического значения, но “надоедливых” кровотечений.

На протяжении последних 50 лет различными способами изучается функция тромбоцитов у больных ИБС, однако методы исследования функции тромбоцитов имеют большие ограничения, связанные с отсутствием стандартизации. Появление прибора VerifyNow позволило избежать ошибок, связанных с преаналитическим этапом. Большинство попыток последних лет доказать связь ОПТ к АДФ с исходами в основном связаны с использованием прибора VerifyNow.

Величина ОПТ к АДФ, ассоциированная с тромботическими осложнениями, зависит от конкретной ситуации и продолжает изучаться, тем не менее, эксперты ЕОК [13], опираясь на результаты исследований (ADAPT-DES, GRAVITAS), указывают на пороговую величину ОПТ к АДФ=208 PRU для Verify-Now. “Высокая” ОПТ к АДФ (>208 PRU) является независимым и сильным предиктором тромботических осложнений (ранний тромбоз стента) после ЧКВ у больных ОКС, получающих клопидогрел. У стабильных больных эта связь менее очевидна.

Однако специально спланированные исследования ARCTIC и TRIGGER-PCI не показали зависимости клинических исходов от величины ОПТ к АДФ, поэтому значимость исследования ОПТ к АДФ в рекомендациях ЕОК, Американской ассоциации кардиологов имеет невысокую степень доказательности (класс II, уровень b). Позиция экспертов Рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества такова, что исследование ОПТ может обсуждаться у отдельных больных ОКС после ЧКВ, получающих клопидогрел, когда результат может повлиять на выбор другого блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов. Например, в случае неожиданного тромбоза стента на фоне приверженности к клопидогрелу, а также при очень высоком риске тромбоза стента — при ЧКВ на единственной проходимой артерии, на стволе ЛКА, бифуркации ЛКА.

Анализ тромботических событий не был непосредственной целью нашего исследования, частота ОКС, обусловленного определённым и вероятным тромбозом стента, оказалась небольшой, что не позволило проанализировать взаимосвязь между тромботическими исходами и величиной ОПТ к АДФ.

Основной задачей нашего исследования была попытка уточнить наличие возможной взаимосвязи ОПТ к АДФ с наиболее часто встречающимися МКНЗ кровотечениями.

В нашем исследовании, выполненном у больных стабильной ИБС, распределение значений ОПТ к АДФ приближалось к нормальному. Анализ средних значений ОПТ к АДФ в подгруппах больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия кровотечений, показал, что минимальные значения отмечены в подгруппе больных с МКНЗ кровотечениями, которая, к тому же, оказалась самой многочисленной. Децильный анализ распределения больных с МКНЗ в зависимости от величины ОПТ к АДФ обнаружил, что число больных с МКНЗ кровотечениями нарастает по мере снижения величины ОПТ к АДФ.

В качестве отрезной точки мы выбрали величину ОПТ к АДФ в 205 PRU, так как для этого значения ОПТ было установлено наибольшее ОШ для вероятности развития МКНЗ кровотечения при минимальном диапазоне 95% доверительного интервала (рис. 3). Все величины ОПТ к АДФ менее 205 PRU в дальнейшем условно считали “низкими”, более 205 PRU — “высокими”. Для величин ОПТ <205 PRU относительный риск МКНЗ кровотечений составил 5,8 (95% ДИ 2,2-14,9), $p=0,0003$. Взаимосвязь “низкой” ОПТ к АДФ с риском МКНЗ кровотечений подтвердил метод логистической регрессии: ОШ МКНЗ кровотечений у больных с ОПТ к АДФ менее 208 PRU составило 6,0 (95% ДИ 2,2-16,2), $p=0,0004$. Наши результаты близки к данным исследования ADAPT-DES, в котором ОПТ к АДФ <208 PRU ассоциировалась с развитием кровотечений. Также в исследова-

нии ARMYDA-BLEEDS, риск больших кровотечений увеличивался в 4,5 раза у больных после ЧКВ с величиной ОРТ к АДФ <189 PRU [14].

Носительство аллеля ослабленного метаболизма клопидогрела (CYP2C19*2) обнаружено у 22,2% больных, а аллеля ускоренного метаболизма (CYP2C19*17) — в 32,5% случаев. Распределение аллельных вариантов CYP2C19*1,*2,*17 совпадало с данными исследования Комарова А.Л. и соавт. [9], проведенном на жителях центрального региона РФ. Носительство аллеля CYP2C19*2 ассоциировалось с “высокой” ОРТ к АДФ, в то время как другие генетические полиморфизмы CYP2C19*1,*3,*17 не были связаны с величиной ОРТ к АДФ. Наши данные согласуются с данными исследования GIFT, в котором было показано, что величина ОРТ к АДФ была выше в 2,5 и 4,5 раза при соответственно гетеро- и гомозиготном носительстве CYP2C19*2 [15].

С целью поиска клинических и генетических факторов, влияющих на величину ОРТ к АДФ, был проведен многофакторный анализ, который позволил выделить показатели, ассоциированные с “высокой” ОРТ к АДФ. Женский пол, наличие сахарного диабета, носительство медленно функционирующих аллелей метаболизма клопидогрела ассоциировались с “высокой” ОРТ к АДФ. Единственным показателем, наличие которого ассоциировалось с тенденцией к уменьшению значений ОРТ к АДФ, оказался приём клопидогрела в удвоенной дозе — ОШ 0,13 (95% ДИ 0,006–2,7), $p=0,2$.

В нашем исследовании МКНЗ кровотечения оказались наиболее частыми, 51,1% больных отметили их появление в течение периода наблюдения. Эти кровотечения не сопровождалось снижением количества тромбоцитов и появились в связи с ДАТТ. Результаты нашего исследования позволяют считать их следствием эффективно проводимой антитромбоцитарной терапии, т.к.

частота тромбозов стента и повторных реваскуляризации в связи с рестенозом в нашем исследовании оказалась достоверно меньше в группе пациентов с МКНЗ кровотечениями. Более того, среди 96 больных с МКНЗ кровотечениями не было ни одного тромбоза стента против 6 тромбозов стентов, случившихся у остальных 92 больных. Ещё один интересный факт, полученный в нашем исследовании — это отсутствие взаимосвязи между малыми и большими кровотечениями. Частота крупных кровотечений оказалась совершенно одинаковой у больных с наличием и отсутствием МКНЗ кровотечений.

Заключение

У больных ИБС, получающих ДАТТ в связи с плановым ЧКВ в течение 12 месяцев, частота больших кровотечений составила 3,2%, МКЗ кровотечений — 9%, МКНЗ кровотечений — 51,1%. МКНЗ кровотечения послужили причиной прерывания ДАТТ у 14–15% больных ИБС после планового ЧКВ. Значение ОРТ к АДФ менее 205 PRU у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ, в 7,8 раз повышает риск развития МКНЗ кровотечений.

У больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после ЧКВ в течение 12 месяцев, не обнаружено взаимосвязи тромботических исходов и реваскуляризации с величиной ОРТ к АДФ. Обнаружена взаимосвязь между величиной ОРТ к АДФ и носительством медленно функционирующих аллелей метаболизма клопидогрела.

МКНЗ кровотечения не связаны с крупными кровотечениями и отражают эффективно проводимую антитромбоцитарную терапию, что подтверждается меньшей частотой повторных реваскуляризации в связи с рестенозом и отсутствием тромбозов стентов у пациентов с МКНЗ кровотечениями.

Литература

1. Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al. Impact of the Everolimus -Eluting Stent on Stent Thrombosis: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials JACC 2011; 58:15: 1569-77.
2. Jason B, Lindsey JB, et al. Prognostic Impact of Periprocedural Bleeding and Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention in Unselected Patients: Results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry JACC 2009; 2: 11:1074-82.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 19: 2411-20.
4. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al. Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial Circulation 2010; 121: 2575-83.
5. Gratsiansky NA. Antiplatelet therapy for coronary heart disease. Some of the problems and achievements. Atherothrombosis 2010;1: 2-52 Russian (Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. Атеротромбоз 2010, 1: 2-52).
6. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011; 305: 1097-105.
7. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007; 115: 17: 2344-51.
8. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010; 304: 1821-30.
9. Komarov AL, Panchenko EP, Donnikov AE, et al. Factors determining clinical effectiveness of clopidogrel and prognosis of patients with stable ischemic heart disease. Cardiology 2011; 2: 8-18 Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. и соав. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. Кардиология 2011; 2: 8-18).
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium Circulation, 2011; 123: 23: 2736-47.
11. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. Am J cardiology 2008; 102: 1614-7.
12. Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. Am Heart J 2010; 159: 871-5.
13. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. EurHeart J. 2014; 35: 4: 209-15.
14. Patti G, Demail M, Pasceri V, et al. Usefulness of Platelet Response to Clopidogrel by Point-of-Care Testing to Predict Bleeding Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study. Am Coll Cardiology 2011; 107: 7: 995-1000.
15. Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on the Effect of High- and Standard-Dose Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2012; 59: 1928-37.

РАННЕЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСОМ БОЛЬНЫХ НИЗКОГО РИСКА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ: СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИСХОДЫ В ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Явелов И. С., Князев А. С., Добровольский А. Б., Грацианский Н. А.

В настоящее время при неинвазивном лечении острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпST) рекомендуется достаточно длительное использование антикоагулянтов (преимущественно фондапаринукса). Вместе с тем, есть свидетельства в пользу более раннего прекращения и даже отказа от введения антикоагулянтов у больных с низким риском неблагоприятного течения заболевания, получающих ацетилсалициловую кислоту.

Цель. Охарактеризовать состояние системы гемостаза и клинические исходы при очень раннем прекращении использования фондапаринукса у больных, госпитализированных с ОКСбпST и имеющих низкий риск неблагоприятного течения заболевания.

Материал и методы. В проспективное несравнительное исследование было включено 53 экстренно госпитализированных больных с ангинозным приступом в ближайшие 48 часов (медиана — ближайшие 2,3 часа). Во всех случаях риск по шкале GRACE не превышал 108 баллов, уровень сердечного тропонина Т не достигал 0,03 нг/мл и на ЭКГ не было депрессий сегмента ST более 0,1 мВ. Ацетилсалициловую кислоту и бета-адреноблокаторы получали все больные, клопидогрел — 35 из них (66,0%). При госпитализации однократно вводился фондапаринукс и далее антикоагулянты не использовались. Через 12-24 (медиана 18,0) часа и 36-48 (медиана 42,5) часов в плазме крови определяли концентрацию комплекса тромбин-антитромбин, D-димера, комплекса плазмин-антиплазмин, активной формы ингибитора активатора плазминогена 1 типа и комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена 1 типа. Холтеровское (амбулаторное) мониторирование ЭКГ в 12 отведениях начинали через 12-24 часа после инъекции фондапаринукса (медиана 21,2 часа); медиана длительности мониторирования составляла 38,6 часов. На 4-18 (медиана 9) сутки госпитализации выполнялась нагрузочная проба на тредмиле. Частоту неблагоприятных исходов оценивали за период госпитализации (медиана 14 суток).

Результаты. После отмены фондапаринукса концентрации комплекса тромбин-антитромбин, D-димера и комплекса плазмин-антиплазмин в плазме крови повысились — их медианы составляли 3,1 и 3,3 ($p=0,002$), 359 и 486 ($p=0,002$), 471 и 498 нг/мл ($p=0,052$), соответственно. Увеличение концентрации хотя бы одного из этих маркеров активации тромбообразования отмечалось у 49 (92,5% больных). При длительном мониторировании ЭКГ у 13 (24,5%) больных были выявлены ишемические смещения сегмента ST. Первый эпизод отмечался через 27,5-61,5 (медиана 51,8) часов после введения фондапаринукса и только у одного больного сопровождался болевым синдромом. Концентрации комплекса тромбин-антитромбин, D-димера и комплекса плазмин-антиплазмин, а также их изменения после отмены фондапаринукса у больных с ишемией миокарда и без нее статистически значимо не различались.

Результат нагрузочного теста оказался положительным в 12 случаях (25,0%): у 5 больных с ишемическими изменениями и у 7 без выявленной ишемии при Холтеровском мониторировании ЭКГ ($p=0,25$). Смертельных исходов и случаев возникновения инфаркта миокарда во время госпитализации не было, стенокардия возобновилась у 3 больных.

Заключение. У больных, госпитализированных с ОКСбпST и имевших низкий риск неблагоприятного течения заболевания, раннее прекращение лечения фондапаринуксом в значительной части случаев сопровождалось признаками активации тромбообразования и возникновением ишемии миокарда в период ожидаемого существенного ослабления действия антикоагулянта. Вместе с тем, ишемические эпизоды были в основном бессимптомными, не коррелировали с лабораторными свидетельствами активации тромбообразования, а случаев смерти и возникновения инфаркта миокарда в период госпитализации не было.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 43–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-43-51>

Ключевые слова: острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, нестабильная стенокардия, прогноз, антикоагулянты, фондапаринукс, система гемостаза, тромбообразование.

ФГБУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия.

Явелов И.С.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Князев А.С. — м.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Добровольский А.Б. — д.м.н., профессор, с.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Грацианский Н.А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yavelov@yahoo.com

ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST, ТАТ — комплекс тромбин-антитромбин, PAP — комплекс плазмин-антиплазмин, PAI-1 — плазминоген 1 типа, t-PA — тканевого активатора плазминогена,

Рукопись получена 19.02.2015

Рецензия получена 26.02.2015

Принята к публикации 05.03.2015

EARLY DISCONTINUATION OF FONDAPARINUX IN LOW-RISK PATIENTS HOSPITALIZED WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME: MARKERS OF HEMOSTASIS ACTIVATION AND IN-HOSPITAL OUTCOMES

Yavelov I. S., Knyazev A. S., Dobrovolsky A. B., Gratsiansky N. A.

Current guidelines recommend use of anticoagulants (preferably fondaparinux) until hospital discharge in non-invasively treated patients (pts) with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS). However, some evidence exists that anticoagulants may be safely stopped earlier in low-risk aspirin-treated pts.

Aim. To assess markers of hemostasis activation and in-hospital events rate after very early discontinuation of fondaparinux in non-invasive treatment of low-risk pts hospitalized with NSTEMACS.

Material and methods. 53 pts admitted with NSTEMACS at median 2,3 h after last episode of chest pain were included into prospective non-comparative

study. All pts had GRACE score ≤ 108 , negative Tn T (cut-off 0,03 ng/ml), and no ST-segment deviation $>0,1$ mV. Aspirin and beta-blockers were used in all cases while clopidogrel in 35 (66,0%) only. After single subcutaneous injection of fondaparinux at presentation no anticoagulants were used. Plasma thrombin-antithrombin (TAT), D-dimer (DD), plasmin-antiplasmin (PAP) levels, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and its complex with tissue plasminogen activator (tPA/PAI-1) level were measured at median 18,0 and 42,5 hours after fondaparinux. 12-lead ECG monitoring was started at median 21,2 h after fondaparinux and continued for median 38,6 h. Treadmill stress test was

performed on days 4–18 (median 9) after hospitalization. Pts were followed until hospital discharge (median 14 days).

Results. Plasma TAT, DD and PAP levels increased after discontinuation of fondaparinux: medians 3,1 and 3,3 ng/l ($p=0,002$), 359 and 486 ng/l ($p=0,002$), 471 and 498 ng/l ($p=0,052$), respectively. Increase at least one of these markers of hemostasis activation was revealed in 49 (92,5%) pts. Ischemic ST-segment deviations on ambulatory ECG were found in 13 pts (24,5%). First episode appeared at median 51,8 hours after fondaparinux and only one was symptomatic. TAT, DD and PAP levels as well as their changes were not associated with recurrence of ischemia. Positive result of treadmill test was obtained in 12 (25,0%) pts (5 with and 7 without ischemic ST-segment deviations on ambulatory ECG; $p=0,25$). During hospital stay, no patient died or had myocardial infarction; 3 had recurrent angina.

Conclusion. While in non-invasive treatment of low-risk NSTEMI pts very early discontinuation of fondaparinux was associated with activation of coagulation this laboratory finding was not related to recurrence of ischemia and clinical events rate was low.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 43–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-43-51>

Key words: acute coronary syndrome, non-ST-elevation acute coronary syndrome, unstable angina, prognosis, anticoagulants, fondaparinux, hemostasis activation.

FSBU SPI of physico-chemical medicine FMBA, Moscow, Russia.

Острый коронарный синдром (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) — период обострения коронарной (ишемической) болезни сердца, когда особенно велика опасность возникновения осложнений и необходимо безотлагательное (и достаточно активное) лечение. Поскольку во многих случаях причиной развития подобного состояния является разрыв атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом в коронарной артерии, основу лечения составляют вмешательства, препятствующие прогрессированию тромбообразования (сочетание ацетилсалициловой кислоты с блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов и парентеральным введением антикоагулянта) [1, 2]. При этом рекомендуют предпочесть достаточно длительное (вплоть до 8 суток) подкожное введение фондапаринукса или одного из низкомолекулярных гепаринов (преимущественно эноксапарина). В рекомендациях Европейского кардиологического общества в большинстве случаев предписано использовать фондапаринукс, который, при сопоставимой эффективности, имеет преимущество перед эноксапарином по безопасности [1]. Уменьшение срока подкожного введения антикоагулянта предусматривается при ранней выписке из стационара, а также после успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства. Соответственно, у больных с низким риском неблагоприятного течения заболевания, которые, согласно современным представлениям, не нуждаются в инвазивном лечении и могут быть рано выписаны, допускается не столь длительное лечение антикоагулянтами. При этом минимальный срок парентерального введения антикоагулянтов, изученный в клинических исследованиях при ОКСбпST, составляет 2 суток.

В ближайшие сутки после прекращения парентерального введения препаратов гепарина у больных с ОКСбпST описана реактивация заболевания, проявляющаяся как повышением в крови уровня лабораторных маркеров тромбообразования, так и возобновлением ишемии миокарда у части больных [3–7]. При этом есть свидетельство, что после прекращения лечения антикоагулянтами у больных

с достаточно низким риском неблагоприятного течения заболевания можно не опасаться возникновения клинически выраженного феномена отмены. Так, при анализе объединенной базы данных исследований ESSENCE и TIMI 11B показано, что при преимущественно неинвазивном лечении ОКСбпST с использованием ацетилсалициловой кислоты, случаев смерти, инфаркта миокарда и выраженной ишемии, потребовавшей инвазивного вмешательства, в ближайшие 1,5 месяца после прекращения 2–6 дневного лечения низкомолекулярным гепарином — эноксапарином — у больных с суммой баллов по шкале оценки риска TIMI не выше 2 не отмечалось [3]. Кроме того, у данной категории больных есть указание на ненужность добавления антикоагулянта к антитромбоцитарной терапии в принципе. Так, в 1990-е годы, когда целесообразность введения препаратов гепарина при ОКСбпST еще не была установлена (и было возможно проводить плацебо-контролируемые исследования), в специально спланированном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FRISC, включавшем 1506 больных, было показано, что уменьшение частоты клинически важных неблагоприятных исходов (сумма случаев смерти и инфаркта миокарда) при применении низкомолекулярного гепарина далтепарина отмечается только у больных с достаточно высоким содержанием сердечного тропонина Т в крови ($\geq 0,1$ мкг/л) [8]. При отсутствии подобного повышения далтепарин пользы не приносил.

Указанные обстоятельства дают надежду, что при достаточно точном выделении больных с низким риском неблагоприятного исхода, получающих антиагреганты, отказ от продолжения введения антикоагулянта после окончания стратификации риска может оказаться сравнительно безопасным и не будет сопровождаться, как минимум, клинически выраженным феноменом отмены. Не исключено, что помимо упрощения и удешевления лечения, минимальный срок воздействия антикоагулянта сможет способствовать предотвращению кровотечений. Однако клинические исследования, в которых бы изучалось (или практиковалось) сов-

ременное лечение отдельных категорий больных с ОКСбпСТ фактически без использования антикоагулянтов, отсутствуют.

Цель данного исследования — охарактеризовать состояние системы гемостаза и клинические исходы при очень раннем прекращении использования фондапаринукса у больных, госпитализированных с ОКСбпСТ и имеющих низкий риск неблагоприятного течения заболевания.

Материал и методы

Исследование являлось проспективным, несравнительным и было проведено с октября 2010 по апрель 2013гг в отделении неотложной кардиологии ГKB №29 им. Н. Э. Баумана. Протокол был одобрен этическим комитетом ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России. Включению в исследование предшествовало подписание информированного согласия.

В исследование включали больных, экстренно доставленных в стационар бригадой скорой помощи с диагнозом ОКС, когда давность ангинозного приступа, послужившего причиной госпитализации, не превышала 48 часов. Не включались больные со стойкими (более 20 минут) подъемами сегмента ST на ЭКГ; имевшие сумму баллов по шкале GRACE >108; с депрессиями сегмента ST на ЭКГ >0,1 мВ в двух и более смежных отведениях; с повышенным уровнем сердечного тропонина Т в крови (>0,03 мкг/л); с наличием явных внешних причин для обострения коронарной болезни сердца (выраженная артериальная гипертензия, пароксизм тахикардии, заболевания с выраженной артериальной гипоксемией, выраженная анемия, выраженная гипертермия); имевшие противопоказания к лечению антикоагулянтами; больные, которым на догоспитальном этапе вводился эноксапарин или фондапаринукс; с известной тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин); с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни; не способные или не желавшие следовать протоколу исследования, а также отказавшиеся подписать информированное согласие.

Ход исследования. При поступлении в стационар предписывалось дать нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 250-300 мг и клопидогрела 300 мг (если это не было сделано догоспитально), а также ввести подкожно фондапаринукс в дозе 2,5 мг. В последующие 6-12 часов осуществлялась оценка риска неблагоприятного течения заболевания. При среднем или высоком риске — сумма баллов по шкале GRACE >108 и/или депрессии сегмента ST на ЭКГ >0,1 мВ в двух и более смежных отведениях и/или уровень сердечного тропонина Т в крови >0,03 мкг/л, или выявлении других крите-

риев не включения продолжали введение фондапаринукса вплоть до 8-х суток или более ранней выписки из стационара. У больных, отобранных для участия в исследовании, дальнейшее лечение фондапаринуксом и/или другими антикоагулянтами не проводилось. При этом использование ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела должно было быть продолжено. Выбор других лекарственных средств осуществлялся лечащими врачами.

Для определения уровня сердечного тропонина Т в крови использовали иммунохимический экспресс-анализатор Cardiac Reader (Roche, Швейцария).

Забор крови для последующего определения показателей системы гемостаза осуществляли через 12-24 часа после инъекции фондапаринукса (на фоне сохранения антикоагулянтного действия препарата) и через 36-48 часов (на фоне ожидаемого существенного ослабления действия антикоагулянта). Кровь помещали в пробирки с ЭДТА, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут и полученную плазму замораживали при температуре -70° С. В дальнейшем с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) определяли концентрацию комплекса тромбин-анти тромбин (ТАТ), D-димера, комплекса плазмин-антиплазмин (РАР), активной формы ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), а также комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена 1 типа (t-РА/РАI-1). Для определения концентрации комплекса ТАТ использовали набор реактивов AssayMax ТАТ complexes (AssayPro, США), концентрации DD — набор реактивов Asserachrom D-Di (Diagnostica Stago, Франция), концентрации комплексов РАР и t-РА/РАI-1 — наборы реактивов Technoclone (Австрия), активной формы РАI-1 — набор реактивов РАI-1 Actibind (Technoclone, Австрия).

Через 12-24 часа после инъекции фондапаринукса начинали Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях с использованием комплекса “Холтеровский анализ — Астрокард®” (Astrocard® Holtersystem, Россия) и 12-канального регистратора Астрокард® HS. Продолжительность мониторирования составляла как минимум 36 часов. Наличие ишемии миокарда констатировали при выявлении преходящих горизонтальных или косонисходящих депрессий сегмента ST через 0,08 секунд после точки J или горизонтальных элеваций сегмента ST в точке J, как минимум на 0,05 мВ, в двух смежных отведениях ЭКГ продолжительностью не менее 1 минуты. В случаях, когда указанные изменения не сопровождались клиническими проявлениями по данным дневника, в котором больной фиксировал уровень физической активности, симптомы и иные события во время мониторирования

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Всего	Показатели	Всего
Число больных	53	повышенный тропонин	0
Возраст (лет)	57,6±7,6 (от 36 до 75)	Клиренс креатинина (мл/мин)	97,6 (72,4-117,0)
Мужчины	37 (69,8%)	<60 мл/мин	7 (13,2%)
Анамнез		<30 мл/мин	0
Артериальная гипертензия	44 (83,0%)	Общая фракция выброса левого желудочка (%)*	58,1±5,8
Стенокардия	34 (64,2%)	>40%	52 (98,1%)
стенокардия III функционального класса	4 (7,5%)	>50%	46 (86,8%)
Инфаркт миокарда	14 (26,4%)	>60%	15 (28,3%)
Реваскуляризация миокарда	6 (11,3%)	Общий холестерин (ммоль/л)	5,3±0,9
Сердечная недостаточность	5 (9,4%)	Холестерин ЛНП (ммоль/л)	3,4±0,7
Инсульт	2 (3,8%)	Лечение до поступления в стационар	
Курение	33 (62,3%)	Наркотические анальгетики	4 (7,7%)
продолжают курить	15 (28,3%)	Ацетилсалициловая кислота	42 (79,2%)
Сахарный диабет	4 (7,5%)	Клопидогрел	24 (45,3%)
ИБС в семейном анамнезе	19 (35,8%)	Нефракционированный гепарин	33 (62,3%)
Фибрилляция предсердий	2 (3,8%)	β-адреноблокаторы	3 (5,7%)
Настоящее ухудшение		внутривенно	3 (5,7%)
Стенокардия напряжения	23 (43,4%)	Нитраты	39 (73,6%)
Стенокардия покоя	35 (66,0%)	Лечение в стационаре до Холтеровского мониторирования ЭКГ	
Затяжной приступ	42 (79,2%)	Ацетилсалициловая кислота	53 (100%)
Поступление от последнего приступа, час	2,3 (1,8-3,75)	Клопидогрел	29 (54,7%)
Характер последнего приступа		β-адреноблокаторы	51 (96,2%)
напряжения	18 (34,0%)	внутривенно	6 (11,3%)
покоя	35 (66,0%)	Нитраты	2 (3,8%)
Состояние при поступлении		Лечение во время Холтеровского мониторирования ЭКГ	
Значения индекса GRACE	80 (70-91)	Ацетилсалициловая кислота	53 (100%)
Компоненты индекса GRACE		Клопидогрел	35 (66,0%)
ЧСС	70,9±12,4	β-адреноблокаторы	53 (100%)
САД	146,2±21,6	Нитраты	2 (3,8%)
креатинин	89,4±19,4	Лечение после Холтеровского мониторирования ЭКГ до выписки	
класс по Killip I	53 (100%)	Ацетилсалициловая кислота	50 (96,2%)
остановка кровообращения	0	Клопидогрел	29 (54,7%)
острая сердечная недостаточность	0	β-адреноблокаторы	53 (100%)
смещения сегмента ST	2 (4,0%)	Нитраты	5 (9,4%)

Примечания: указано число больных, в скобках — доля от их количества в группе; для непрерывных величин в зависимости от характера распределения данные представлены в виде средних и стандартного отклонения, либо медианы и межквартильного размаха; * — оценена на 1-14 (медиана 5) сутки госпитализации.

ЭКГ, эпизод ишемии миокарда расценивали как бессимптомный.

Перед выпиской на фоне продолжающегося приема бета-адреноблокаторов выполняли нагрузочный тест на тредмиле Astroc® Polysystem-FS (Россия) по модифицированному протоколу Bruce. Проведение нагрузочного теста прекращалось при достижении субмаксимальной для возраста ЧСС, снижении АД на 10 и более мм рт.ст. в сравнении с исходным, повышении систолического АД выше 250 и/или диастолического АД выше 115 мм рт.ст., появлении критериев, позволяющих расценивать пробу как положительную, а также при отказе больного от дальнейшего проведения пробы. Пробу считали положительной у больных с депрессиями сегмента ST, как минимум, на 0,2 мВ

через 80 мс от точки J в двух и более отведениях ЭКГ при отсутствии типичного ангинозного приступа, с депрессии сегмента ST, как минимум, на 0,1 мВ в сочетании с болью в грудной клетке, появлении подъемов сегмента ST, как минимум, на 0,1 мВ в двух и более отведениях ЭКГ, в которых отсутствовал патологический зубец Q.

Во время госпитализации учитывали случаи смерти, возникновение инфаркта миокарда и стенокардии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 16,0. Для сравнения долей больных использовался критерий χ^2 с коррекцией на непрерывность или точный тест Фишера при малом числе наблюде-

Таблица 2

Концентрация в плазме крови компонентов, характеризующих состояние системы гемостаза, на фоне лечения фондапаринуксом и после его ранней отмены у больных с ОКСбпST и низким риском неблагоприятного течения заболевания

Показатели	На фондапаринуксе	После отмены фондапаринукса	p
Комплекс ТАТ (нг/мл)	3,1 (2,4-3,9)	3,3 (2,6-4,4)	0,002
D-димер (нг/мл)	359 (253-555)	486 (281-952)	0,002
Комплекс РАР (нг/мл)	471 (395-577)	498 (392-656)	0,052
РАI-1 (ЕД/мл)	11,8 (6,9-27,9)	12,1 (4,9-26,3)	0,64
Комплекс tРА/РАI-1 (нг/мл)	15,7 (11,0-19,3)	14,7 (12,3-20,0)	0,66

Примечание: в таблице указаны медианы, в скобках — межквартильный размах.

Таблица 3

Частота повышения концентрации комплексов ТАТ, РАР и D-димера в плазме крови больных с ОКСбпST и низким риском неблагоприятного течения заболевания на фоне ожидаемого заметного снижения эффекта фондапаринукса

Показатели	Все больные	Без ишемии при Холтеровском мониторировании	С ишемией при Холтеровском мониторировании	p
Число больных	53	40	13	
Увеличение отдельных показателей (без учета реакции других)				
Комплекс ТАТ	37 (69,8%)	28 (70,0%)	9 (69,2%)	1,0
D-димер	39 (73,6%)	30 (75,0%)	9 (69,2%)	0,96
Комплекс РАР	34 (64,2%)	25 (64,1%)	8 (61,5%)	1,0
Увеличение хотя бы одного из показателей				
Комплекс ТАТ или D-димер	47 (88,7%)	36 (90,0%)	11 (84,6%)	0,63
Комплекс РАР или D-димер	45 (84,9%)	34 (85,0%)	11 (84,6%)	1,0
Комплексы ТАТ или РАР	44 (83,0%)	34 (85,0%)	10 (76,9%)	0,67
Комплекс ТАТ или комплекс РАР или D-димер	49 (92,5%)	37 (92,5%)	12 (92,3%)	1,0
Совместное увеличение показателей				
Комплекс ТАТ и D-димер	29 (54,7%)	22 (55,0%)	7 (53,8%)	1,0
Комплекс РАР и D-димер	28 (52,8%)	22 (55,0%)	6 (46,2%)	0,75
Комплексы ТАТ и РАР	27 (50,9%)	20 (50,0%)	7 (53,8%)	1,0
Комплексы ТАТ, РАР и D-димер	23 (43,4%)	17 (42,5%)	6 (46,2%)	1,0
Изолированное увеличение показателей				
Только комплекс ТАТ	4 (7,5%)	3 (7,5%)	1 (7,7%)	1,0
Только D-димер	5 (9,4%)	3 (7,5%)	2 (15,4%)	0,59
Только комплекс РАР	2 (3,8%)	1 (2,5%)	1 (7,7%)	0,43
Только комплекс ТАТ и D-димер	6 (11,3%)	5 (12,5%)	1 (7,7%)	1,0
Только комплекс РАР и D-димер	5 (9,4%)	5 (12,5%)	0	0,32
Только комплексы ТАТ и РАР	4 (7,5%)	3 (7,5%)	1 (7,7%)	1,0

Примечание: указано число больных, в скобках — доля от их количества в группе.

ний. Для непрерывных величин в зависимости от характера распределения данные представлены в виде средних и их стандартного отклонения, либо как медианы и межквартильного размаха. Для сравнения непрерывных величин с нормальным распределением использовали t-test. В случаях, когда распределение непрерывных величин отличалось от нормального, применялись непараметрические критерии Манна-Уитни или Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 53 больных, 37 (69,8%) из которых — мужчины и 16 (30,2%) — женщины.

Средний возраст больных составил $57,6 \pm 7,6$ лет. Артериальная гипертензия в анамнезе отмечалась в 44 (83,0%) случаях, о стенокардии сообщили 34 (64,2%) больных (тяжелая — у 4 из них), об инфаркте миокарда — 14 (26,4%), о сердечной недостаточности — 5 (9,4%), о сахарном диабете — 4 (7,5%). Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 4

Концентрация в плазме крови компонентов, характеризующих состояние системы гемостаза, на фоне лечения фондапаринуксом и после его отмены у больных с ишемией миокарда и без нее

Показатели	Без ишемии при Холтеровском мониторинговании	С ишемией при Холтеровском мониторинговании	p
Число больных	40	13	
Комплекс ТАТ (нг/мл)			
на фондапаринуксе	2,9 (2,4-4,2)	3,1 (2,3-3,6)	0,71
после отмены фондапаринукса	3,3 (2,6-4,8)	3,7 (2,6-4,2)	0,93
p для изменения после отмены	0,005	0,15	
D	0,40 (-0,14-0,63)	0,44 (-0,20-0,90)	0,70
D-димер (нг/мл)			
на фондапаринуксе	368 (266-368)	336 (227-480)	0,50
после отмены фондапаринукса	425 (291-914)	591 (265-979)	0,62
p для изменения после отмены	0,008	0,055	
D после отмены	53,0 (-1,5-167,25)	122,0 (-20,5-459,0)	0,52
Комплекс РАР (нг/мл)			
на фондапаринуксе	467 (392-587)	514 (399-609)	0,72
после отмены фондапаринукса	495 (393-660)	510 (369-733)	0,99
p для изменения после отмены	0,11	0,28	
D после отмены	29,0 (-40,0-87,0)	12,0 (-37,5-151,0)	0,84
РАI-1 (ЕД/мл)			
на фондапаринуксе	10,4 (6,9-23,8)	16,9 (7,3-32,6)	0,46
после отмены фондапаринукса	10,9 (4,8-23,5)	15,5 (5,3-33,2)	0,77
p для изменения после отмены	0,72	0,81	
D после отмены	-0,73 (-3,97-4,19)	0,32 (-6,72-3,65)	0,87
Комплекс tPA/РАI-1 (нг/мл)			
на фондапаринуксе	15,5 (10,9-20,4)	16,3 (9,1-18,8)	0,67
после отмены фондапаринукса	15,9 (12,9-20,3)	13,4 (8,6-18,8)	0,098
p для изменения после отмены	0,35	0,51	
D после отмены	1,33 (-3,07-4,94)	0,70 (-6,44-2,85)	0,26

Примечание: в таблице указаны медианы, в скобках — межквартильный размах.

После возникновения последнего ангинозного приступа до поступления в стационар прошло от 0,9 до 19,3 часов (медиана — 2,3, межквартильный размах — 1,8-3,7 часа). Значения индекса GRACE при поступлении составляли от 26 до 108 (медиана — 80, межквартильный размах — 70-91). Только у 2 больных при поступлении отмечались смещения сегмента ST на ЭКГ и во всех случаях класс по Killip не превышал I. Медиана клиренса креатинина составляла 97,6 ммоль/л, его значения <60 мл/мин отмечались у 7 больных (13,2%), лиц с клиренсом креатинина <30 мл/мин не было.

Ультразвуковое исследование сердца было выполнено на 1-14 (медиана 5) сутки после госпитализации. Общая фракция выброса левого желудочка составила, в среднем, $58,1 \pm 5,8\%$ и фактически у всех больных (за исключением одного) превышала 40%.

Ацетилсалициловую кислоту и β -адреноблокаторы получали все пациенты, в то время, как клопидогрел в стационаре использовали только у 35 больных (66,0%). Основная причина отказа от применения клопидогрела — отсутствие препарата в стационаре в период лечения конкретного больного.

Состояние системы гемостаза. Медиана времени первого забора крови после инъекции фондапаринукса составляла 18,0 часов (межквартильный размах — 15,0-22,0), повторного — 42,5 часа (межквартильный размах — 38,3-46,0). С учетом среднего $T_{1/2}$ фондапаринукса (17 часов) повторный забор крови осуществлялся в срок, соответствующий 2,0-2,8 $T_{1/2}$ (медиана — 2,5, межквартильный размах — 2,2-2,7).

Изменение изученных показателей системы гемостаза представлено в таблице 2. В целом после отмены фондапаринукса отмечалось статистически значимое увеличение концентрации в крови комплекса ТАТ (медианы — 3,1 и 3,3 нг/мл, соответственно, $p=0,002$) и D-димера (медианы — 359 и 486 нг/мл, $p=0,002$), а также тенденция к увеличению концентрации комплекса РАР (медианы — 471 и 498 нг/мл, $p=0,052$). Концентрация активной формы РАI-1 и комплекса tPA/РАI-1 существенно не изменилась.

Увеличение значений комплекса ТАТ или D-димера в период ожидаемого существенного ослабления воздействия фондапаринукса отмечено примерно у 70% больных, хотя бы одного из них —

в 88,7% случаев (таблица 3). Одновременное повышение комплекса ТАТ и D-димера отмечалось в 29 случаях (54,7%). Увеличение хотя бы одного из трех показателей — концентрации комплексов ТАТ, РАР или D-димера — выявлялось у 49 из 53 больных (92,5%).

Результаты Холтеровского мониторирования ЭКГ. Медиана срока начала Холтеровского мониторирования ЭКГ после инъекции фондапаринукса составила 21,2 часа (межквартильный размах — 16,0-23,5), что с учетом его среднего $T_{1/2}$ составляет 1,2 $T_{1/2}$ (межквартильный размах — 0,9-1,4). Медиана длительности мониторирования ЭКГ — 38,6 часов (межквартильный размах — 36,5-41,3).

Медиана срока окончания Холтеровского мониторирования ЭКГ после инъекции фондапаринукса составила 59,9 часов (межквартильный размах — 54,5-62,7), что с учетом его среднего $T_{1/2}$ составляет 3,5 $T_{1/2}$ (межквартильный размах — 3,2-3,7).

Преходящие депрессии сегмента ST на 0,5-1,1 мВ при Холтеровском мониторировании были выявлены у 13 больных (24,5%).

Первый ишемический эпизод зафиксирован через 27,6-61,5 часа после инъекции фондапаринукса (медиана 51,8, межквартильный размах 38,7-53,8). При учете среднего $T_{1/2}$ фондапаринукса это соответствует 1,6-3,6 $T_{1/2}$ с медианой 3,0 и межквартильным размахом 2,3-3,2. Длительность первого ишемического эпизода колебалась от 2 до 9 минут (медиана — 4 мин, межквартильный размах — 2,5-6,0). Медиана ЧСС во время первого ишемического эпизода составляла 74 удара в минуту (межквартильный размах — 69-83).

Повторные ишемические смещения сегмента ST выявлены у 2 пациентов.

Только один из эпизодов преходящих депрессий сегмента ST на ЭКГ сопровождался клиническими проявлениями.

При этом, наряду с использованием ацетилсалициловой кислоты у всех пациентов, клопидогрел догоспитально получали 6 (46,2%) больных с ишемическими изменениями при мониторировании ЭКГ и 18 (45,0%) — без подобных изменений ($p=1,0$), после госпитализации — 7 (53,8%) и 22 (55,0%; $p=1,0$), во время Холтеровского мониторирования ЭКГ — 9 (69,2%) и 26 (65,0%) больных, соответственно, ($p=0,99$). Все больные во время мониторирования ЭКГ продолжали получать бета-адреноблокаторы. Нитраты использовались крайне редко — у 1 (7,7%) и 1 (2,5%) больного, соответственно, ($p=0,99$).

Стенокардия в анамнезе отмечалась у 9 (69,2%) больных с ишемическими изменениями на ЭКГ и у 25 (62,0%) — без подобных изменений ($p=0,91$), тяжелая стенокардия (III функционального класса по Нью-Йоркской классификации) — у 2 (15,4%) и 2 (5,0%) больных, соответственно, ($p=0,53$).

Сопоставление состояния системы гемостаза и результатов Холтеровского мониторирования ЭКГ. Статистически значимых различий по значениям изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, а также их изменениям после отмены фондапаринукса у больных с преходящими депрессиями сегмента ST и без признаков ишемии при Холтеровском мониторировании ЭКГ, не было (табл. 3 и 4).

Результаты нагрузочной пробы. Тредмил-тест проведен с 4 по 18 сутки госпитализации (медиана — 9, межквартильный размах — 8-11) у 48 больных. Причиной невыполнения в 2 случаях послужили эпизоды ишемии миокарда в покое с ишемическими изменениями на ЭКГ, 3 больных отказались от проведения нагрузочного теста.

Результат теста оказался положительным в 12 случаях (25,0%): у 5 больных с ишемическими изменениями при Холтеровском мониторировании ЭКГ и у 7 — без выявленной ишемии ($p=0,25$).

Клинические исходы в период госпитализации. В период госпитализации (от 9 до 24 суток; медиана — 14, межквартильный размах — 12-16 суток) летальных исходов и случаев возникновения инфаркта миокарда не было. Приступы стенокардии зафиксированы у 3 больных. Коронарная ангиография не выполнялась. Геморрагических осложнений отмечено не было.

Обсуждение

Несмотря на частое наличие стенокардии покоя и затяжных ангинозных приступов в качестве проявлений текущего обострения коронарной болезни сердца, в данное исследование были отобраны больные с очень низким риском неблагоприятного течения заболевания: смещения сегмента ST отмечены только в двух случаях, не был повышен сердечный тропонин “обычной” чувствительности, медиана суммы баллов индекса GRACE составляла всего 80, тяжелая стенокардия в анамнезе отмечалась только у 4 человек, сахарный диабет — у 4, признаки сердечной недостаточности — у 5 при отсутствии ее острых проявлений, существенное нарушение функции почек с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин отмечено у 7, а общая фракция выброса левого желудочка ниже 40% выявлена у одного больного.

При этом в некоторых случаях наличия ишемической болезни сердца не было подтверждено данными анамнеза или объективными методами: у 7 (13,2%) человек не было стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе, смещений сегмента ST в период стратификации риска, ишемических смещений сегмента ST при Холтеровском мониторировании ЭКГ, приступов стенокардии с ишемическими изменениями на ЭКГ во время госпитализации и положительных результатов нагрузочной пробы. В период текущей госпита-

лизации с ОКСбпST ишемия не была документирована у 28 (52,8%) включенных в исследование. Вместе с тем, очевидно, что выявлению ишемии миокарда во время нагрузочной пробы препятствовало продолжающееся использование бета-адреноблокаторов. Однако так или иначе, проведенное исследование отражает повседневную врачебную практику, когда основанием для постановки диагноза ОКСбпST с госпитализацией и началом надлежащего антитромботического лечения является клиническая картина заболевания, а изменение подхода к ведению больного может быть обусловлено как суждением о низком риске неблагоприятного исхода, так и сомнениями в справедливости предварительного диагноза.

В подобных условиях при сопоставлении состояния системы гемостаза в период сохранения и ожидаемого существенного ослабления эффекта фондапаринукса выявлено увеличение показателей, характеризующих выраженность образования тромбина (концентрации в плазме в крови комплекса ТАТ и D-димера). Очевидно, что наряду с тенденцией к повышению концентрации в крови комплекса PAF это свидетельствует об интенсификации процессов тромбообразования у большинства изученных больных. Одновременно у каждого четвертого больного в близкие сроки выявлялись признаки ишемии миокарда при Холтеровском мониторировании ЭКГ.

В проведенных ранее исследованиях увеличение генерации тромбина (содержания в крови комплекса ТАТ и фрагмента протромбина 1+2), а также клинические признаки возобновления ишемии миокарда отмечались вскоре после прекращения введения нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов (далтепарина, эноксапарина) при преимущественно неинвазивном лечении ОКСбпST [3-8]. Сведений об активации тромбообразования после использования фондапаринукса найти не удалось, однако приведенные выше данные свидетельствуют в пользу наличия подобного феномена.

Вместе с тем уровень в крови изученных показателей системы гемостаза и их изменение после отмены фондапаринукса оказались не связанными с быстрым возобновлением ишемии миокарда, а случаев инфаркта миокарда или смерти в период госпитализации не было. Соответственно, активация тромбообразования в данном исследовании носила субклинический характер и не приводила к неблагоприятным последствиям с практической точки зрения. Иной результат был получен в исследовании J. Oldgren et al. на 320 больных с ОКСбпST, где была отмечена тенденция к большей частоте неблагоприятных исходов в ближайшие 3 дня после прекращения 72-часовой инфузии нефракционированного гепарина или прямого ингибитора тромбина иногатрана в случаях, когда в ближайшие сутки после отмены антикоагулянтов наблюдалось увеличение концентрации

в крови комплекса ТАТ и, в меньшей степени, фрагмента протромбина 1+2 и D-димера [6]. Одной из причин подобного несоответствия помимо малого размера исследований и особенностей воздействия конкретных препаратов может быть различие в исходной тяжести и распространенности факторов риска неблагоприятного течения заболевания.

Другим объяснением раннего возникновения ишемии миокарда может служить увеличение двигательной активности, поскольку больные по окончании стратификации риска перемещались из блока интенсивной терапии в палаты общего профиля. При этом, поскольку статистически значимых различий по наличию стенокардии в анамнезе между больными с наличием и отсутствием ишемии при Холтеровском мониторировании ЭКГ не отмечено, в качестве причины разумно подозревать ограничение коронарного кровотока, возникшее в связи с текущим обострением заболевания. В пользу динамического характера этих изменений свидетельствует отсутствие связи между признаками ишемии, выявленными при Холтеровском мониторировании ЭКГ вскоре после отмены фондапаринукса, и положительным результатом позднее выполненной нагрузочной пробы. Однако с практической (клинической) точки зрения важно, что возникшая ишемия была в большинстве случаев бессимптомной, а госпитальный прогноз оказался достаточно благоприятным. Все это может указывать на сравнительную безопасность изученного подхода и перспективность его дальнейшего изучения.

Ограничения. Проведенное исследование было небольшим и несравнительным, что не позволяет судить о достаточной безопасности и применимости изученного подхода на практике.

Не все больные в добавление к ацетилсалициловой кислоте получали клопидогрел, однако, поскольку его применение не было обусловлено врачебным отбором (зависело только от наличия или отсутствия препарата в стационаре) и больные, получавшие клопидогрел, равномерно распределились среди имевших и не имевших признаки активации тромбообразования и ишемии миокарда, влияние этого фактора на результат исследования можно считать несущественным.

Ожидаемое время появления феномена отмены при использовании фондапаринукса, отличающегося длительностью сохранения эффекта, неизвестно и поэтому не исключено, что выбранный временной интервал для повторного забора крови не был оптимальным. Кроме того, использовались широкие границы для срока повторного забора крови вместо серии более частых определений с более строгими временными интервалами. Кроме того, бессимптомные эпизоды ишемии миокарда выявлялись не в режиме реального времени, а при отсроченном

анализе длительной записи ЭКГ, что привело к несовпадению по времени между возникновением ишемии и забором крови для выявления признаков активации тромбообразования. Все это могло завуалировать истинную степень изменения выраженности тромбообразования и его связь с ранним возникновением ишемии миокарда. Нет также сведений о показателях системы гемостаза до начала антитромботической терапии, что могло бы полнее охарактеризовать ее реакцию на начало и быстрое прекращение лечения антикоагулянтом.

Нет сведений о коронарной анатомии, в том числе у больных с возобновившейся стенокардией и положительными результатами нагрузочной пробы. Не исключено, что эти знания смогли бы прояснить природу частого возобновления бессимптомной ишемии миокарда вскоре после отмены фондапаринукса.

Заключение

В группе больных, госпитализированных с ОКСбпСТ на ЭКГ и имевших низкий риск неблаго-

приятного течения заболевания, мы наблюдали следующие эффекты:

- прекращение лечения фондапаринуксом сразу по окончании стратификации риска в значительной части случаев сопровождалось признаками активации тромбообразования и возникновением ишемии миокарда в период ожидаемого существенного ослабления действия антикоагулянта.

- ишемические эпизоды были, в основном, бессимптомными, не коррелировали с лабораторными свидетельствами активации тромбообразования, а случаев смерти и возникновения инфаркта миокарда в период госпитализации не отмечалось.

Все это свидетельствует в пользу безопасности очень раннего прекращения использования фондапаринукса у больных с ОКСбпСТ на ЭКГ и низким риском неблагоприятного течения заболевания. Для суждения о практическом значении подобного подхода к ведению больных необходимо дальнейшее изучение на существенно большем клиническом материале.

Литература

1. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32: 2999-3054.
2. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 130: 2354-94.
3. Bijsterveld N.R., Peters R.J.G., Murphy S.A., et al., for the TIMI 11B/ESSENCE Study Groups. Recurrent Cardiac Ischemic Events Early After Discontinuation of Short-Term Heparin Treatment in Acute Coronary Syndromes. Results From the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B and Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE) Studies. JACC 2003; 42: 2083-139.
4. Theroux P., Waters D., Lam J., et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. N Engl J Med 1992; 327: 141-5.
5. Granger C.B., Miller J.M., Bovill E.G., et al. Rebound Increase in Thrombin Generation and Activity After Cessation of Intravenous Heparin in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 1995; 91: 1929-35.
6. Oldgren J., Linder R., Grip L., et al. Coagulation Activity and Clinical Outcome in Unstable Coronary Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1059-64.
7. Bijsterveld N.R., Moons A.H., Meijers J.C.M., et al. Rebound Thrombin Generation After Heparin Therapy in Unstable Angina. A Randomized Comparison Between Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin. JACC 2002; 39: 811-7.
8. Lindahl B., Venge P., Wallentin L., et al. for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. JACC 1997; 29: 43-8.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА — СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

Добровольский А. Б., Титаева Е. В.

В обзоре обсуждается диагностическая значимость основных скрининговых коагулологических тестов в свете современных представлений о роли компонентов стенки сосудов, белков плазмы и клеток крови в динамике образования тромбина и регуляции его активностей.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 52–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-52-57>

Ключевые слова: образование тромбина, коагулологические тесты, тромбозы, кровотечения.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

Добровольский А. Б.* — д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Титаева Е. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
abdobrovolsky@inbox.ru

ТФ — тканевый фактор, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПТ-тест — протромбиновый тест, ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора, ЭРПС — эндотелиальный рецептор протеина С, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ВТЭ — венозный тромбозмоллизм.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

SCREENING OF CLOTTING SYSTEM DISORDERS BY LABORATORY TESTS

Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V.

The review takes into consideration the diagnostic significance of the main screening coagulologic tests under the light of modern views on the role of vessel wall, plasma proteins and blood cells in the dynamics of thrombin formation and its activities regulation.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 52–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-52-57>

Key words: thrombin formation, coagulologic tests, thrombosis, bleedings.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of HM RF, Moscow, Russia.

Система гемостаза обеспечивает сохранение жидкого состояния крови в пределах кровеносных сосудов, быстрое образование локальных тромбов в зоне повреждения стенки сосуда и их растворение после восстановления поврежденной области. Традиционно процесс гемостаза было принято подразделять на последовательные и дополняющие друг друга этапы: локальная вазоконстрикция и образование тромбоцитарной пробки (первичный гемостаз), активация образования тромбина, завершающаяся формированием фибрина, стабилизирующего тромбоцитарные агрегаты и составляющего структурную основу тромба (вторичный гемостаз), и, наконец, растворение тромбов (фибринолиз), обеспечивающее восстановления кровотока после регенерации стенки сосуда. Основанием для выделения отдельных этапов служило то, что в условиях *in vitro* каждый из них можно моделировать независимо от других. Однако в действительности перечисленные этапы тесно взаимосвязаны, *in vivo* протекают скорее параллельно, чем последовательно и во многом регулируются одним ферментом — тромбином.

Образование тромбина

Представление о наличии 2-х альтернативных путей активации свертывания крови: “внутреннего”,

инициирующегося при контакте крови с чужеродной поверхностью (стекло, каолин) и “внешнего”, инициатором которого является тканевой фактор (ТФ), содержащийся в стенке сосуда, сформировалось в середине 60-х годов прошлого века. Оно хорошо согласовалось с данными о влиянии дефицита того или иного фактора свертывания на скорость образования фибрина в одном из 2-х скрининговых тестов — активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ) или протромбиновом тесте (ПТ-тест) и легло в основу относительно простого алгоритма выявления дефектного звена в системе свертывания крови, который используется до настоящего времени. Однако эта схема не позволяла объяснить почему дефицит фактора XII не связан с повышенной кровоточивостью, в то время как дефицит факторов VIII и IX (гемофилии А или В), находящихся ниже в каскаде свертывания, проявляется в виде тяжелых геморрагий.

Объяснить эти факты удалось благодаря исследованиям, выполненным в 80-90-е годы прошлого века, которые показали, что:

1) комплекс ТФ-фактор VIIa — “теназа внешнего пути” активирует не только фактор X, но и фактор IX;

2) комплекс факторов VIIa и IXa — “теназа внутреннего пути” активирует фактор X со скоростью в 50-100 раз большей, чем “теназа внешнего пути”;

3) фактор XI может активироваться тромбином при участии гликопротеина Iba тромбоцитов или полифосфатов.

Эти данные послужили основанием для внесения существенных модификаций в схему реакций активации свертывания крови (рис. 1). Основным физиологическим активатором свертывания крови является тканевый фактор (ТФ), который постоянно экспрессируется клетками стенки сосудов (гладкомышечные клетки, фибробласты), которые в норме с кровью не контактируют. Повреждение эндотелия открывает доступ плазменных факторов свертывания к этим клеткам. Связывание фактора VIIa с ТФ инициирует активацию факторов VII, IX и X. Образующийся фактор Xa может на мембранах этих клеток активировать протромбин, хотя и с низкой скоростью. Тромбин, образующийся в результате этих реакций, далее значительно усиливает свое образование, активируя тромбоциты, факторы V и VIII, а затем и фактор XI.

Тромбоциты играют очень важную роль в усилении образования тромбина *in vivo*. Во-первых, благодаря способности к адгезии и наличию множественных механизмов активации эти клетки скапливаются в области повреждения сосуда. Во-вторых, обладая участками специфического связывания факторов свертывания и экспрессируя при активации прокоагулянтные фосфолипиды, они обеспечивают оптимальные условия для образования “теназного” (факторы VIIa-IXa+X) и “протромбиназного” (факторы Va-Xa+протромбин) комплексов, в которых активация фактора X и протромбина протекает в тысячи раз быстрее, чем в растворе.

Следствием такой последовательности реакций является наличие двух фаз в образовании тромбина — инициации и распространения (тромбиновой вспышки). Причем эти фазы обеспечиваются разными факторами, протекают на разных клетках и регулируются разными ингибиторами. Инициация образования тромбина происходит в результате тех реакций, которые по классической схеме относятся к “внешнему” пути, а фаза распространения обеспечивается реакциями “внутреннего” пути активации свертывания крови. Существенным дополнением классической схемы является то, что ключевая роль в активации реакций “внутреннего” пути принадлежит тромбину. Причем усилить свое образование тромбин может только в области повреждения стенки сосудов. Обеспечивается это системой противосвертывания, компоненты которой контролируют образование и активность тромбина на нескольких уровнях.

Реакции инициации образования тромбина (“внешнего” пути) блокируются ингибитором пути тканевого фактора (ИПТФ). Ингибирование протекает в две стадии. На первой ИПТФ образует обратимый комплекс с фактором Xa, который затем связывается с комплексом фактор VIIa-ТФ, что приводит к значительному повышению прочности взаимодействия ингибиторных доменов ИПТФ с активными центрами факторов Xa и VIIa. Недавно показано, что протеин S, который до последнего времени рассматривался как компонент системы протеина С, на порядок повышает эффективность связывания ИПТФ с факторами Xa и VIIa.

Реакции усиления образования тромбина (“внутреннего” пути) контролируются антитромбином (приставка III в настоящее время не используется)

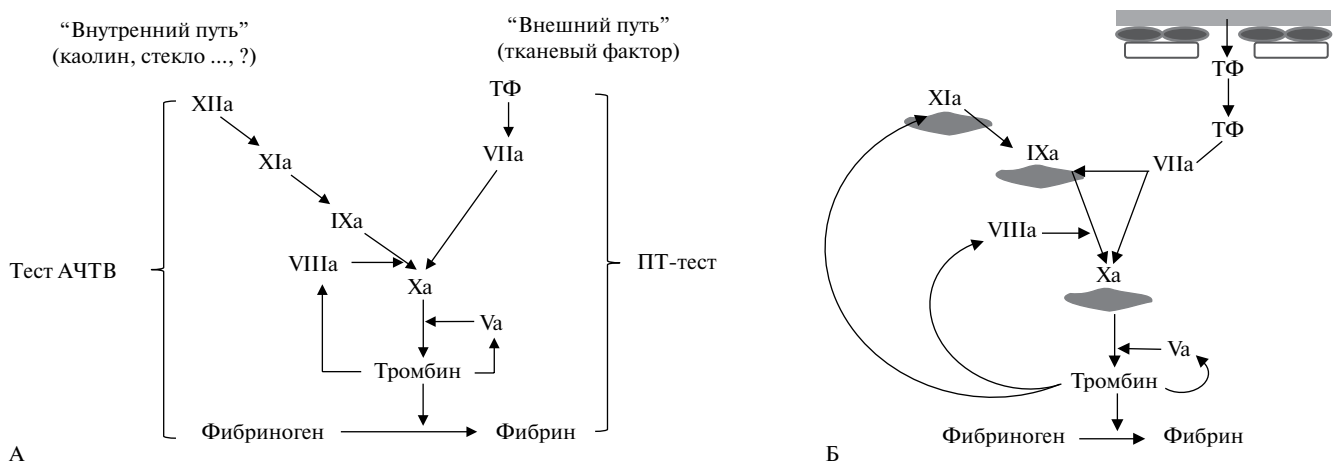


Рис. 1. А — классическая схема системы свертывания крови, описывающая последовательность реакций активации факторов, происходящих при контакте крови с отрицательно заряженной поверхностью (“внутренний” путь, тест АЧТВ), или при добавлении избытка тканевого фактора (“внешний” путь, протромбиновый тест).

Б — клеточная модель активации свертывания крови. Пусковой реакцией является связывание ТФ с фактором VIIa. Этот комплекс активирует факторы IX и X. Образующийся фактор Xa обеспечивает начальную генерацию тромбина, который активирует тромбоциты и часть факторов V и VIII. Фактор VIIIa формирует на поверхности активированных тромбоцитов комплекс с фактором IXa — “теназу внутреннего пути”, которая значительно повышает скорость образования фактора Xa и тромбина. Тромбин далее усиливает свое образование, активируя факторы V, VIII и XI.

и системой протеина С. Антитромбин ингибирует протеазы системы свертывания, образуя с ними ковалентный комплекс. Скорость ингибирования повышается в тысячи раз в присутствии сульфатированных олигосахаридов, одним из которых является гепарин. Молекулы гепарина, содержащие более 18 звеньев, могут еще на порядок повышать скорость ингибирования, выполняя роль матрицы, обеспечивающей эффективное взаимодействие протеазы с ингибитором. Эффект матрицы проявляется в случае ингибирования тромбина и факторов IXa и XIa, но не фактора Xa, который с гепарином не связывается. В кровеносных сосудах активация антитромбина обеспечивается гликопротеидами люминальной поверхности эндотелия, содержащими гепарансульфат.

Эндотелий сосудов не только инактивирует тромбин, но и может с помощью тромбина прерывать каскад коагуляции. Осуществляется это с помощью системы протеина С, основными компонентами которой являются два циркулирующих в плазме витамин К-зависимых белка — протеины С и S и два компонента мембран эндотелия — тромбомодулин и рецептор протеина С (ЭРПС). Тромбин, вымывающийся из зоны тромбообразования, при контакте с неповрежденным эндотелием связывается с тромбомодулином. Это связывание изменяет субстратную специфичность тромбина. Он теряет прокоагулянтные свойства (способность активировать тромбоциты, факторы V и VIII, свертывать фибриноген), но приобретает способность активировать связанный с ЭРПС протеин С. Активированный протеин С при участии протеина S расщепляет факторы Va и VIIIa, что приводит к распаду “теназного” и “протромбиназного” комплексов и входившие в их состав протеиназы инактивируются антитромбином. Помимо ингибирования образования тромбина система протеина С участвует в регуляции проницаемости эндотелия, процессов воспаления и экспрессии генов.

От количества образующегося тромбина зависит механическая и протеолитическая стабильность фибрина. С повышением концентрации тромбина увеличивается степень ветвления протофибрилл и плотность их упаковки в 3^д-мерную структуру. Другой механизм стабилизации заключается в активации фактора XIII, который “сшивает” между собой мономеры фибрина и “сшивает” с фибрином ингибиторы фибринолиза — α 2-антиплазмин, ингибитор активаторов плазминогена типа-1 и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. О важной роли тромбина в регуляции протеолитической стабильности фибрина свидетельствует то, что практически все антитромботические препараты, ингибирующие фазу распространения в образовании тромбина, повышают скорость стимулированного тканевым активатором плазминогена лизиса фибрина.

Таким образом, тромбин был открыт как фермент, образующий фибрин — структурную основу тромба и его первым историческим названием было “фибрин-фермент”. Дальнейшие исследования показали, что функции тромбина много шире. Кроме непосредственного участия в процессах свертывания, противосвертывания и фибринолиза тромбин выполняет и ряд других функций — таких, как регуляция проницаемости и тонуса сосудов, пролиферации и миграции клеток, процессов воспаления и регенерации тканей. Разнообразие функций обеспечивается тем, что, помимо активного центра, тромбин обладает участками специфического узнавания многочисленных субстратов и кофакторов, связывание с которыми определяет направленность его действия.

Вышеизложенное представляет собой очень краткое и упрощенное описание системы гемостаза, необходимое для обоснования значимости основных коагулологических тестов, используемых в лабораторной диагностике. Для желающих получить более полное представление о системе гемостаза можем рекомендовать ряд обзоров и специальные выпуски “State of the Art” J Thromb. Haemost., которые находятся в фондах свободного доступа PubMed и ISTH [1-5].

Скрининговые тесты

Коагулологические исследования назначаются с целью определения риска кровотечений и/или тромбозов, диагностики возможных причин геморрагических или тромботических эпизодов, мониторинга течения заболевания и проводимой терапии.

Перечень необходимых анализов, а также последовательность их выполнения (алгоритм диагностики) зависят от цели исследования и предполагаемого диагноза. Особенностью коагулологических исследований является наличие глобальных (скрининговых) тестов, в которых анализируется протекание определенной последовательности реакций активации системы свертывания крови. Нормальные результаты этих тестов свидетельствуют об отсутствии клинически значимых отклонений в содержании факторов свертывания, а патологические позволяют определить направление дальнейших исследований с целью выявления дефективного звена. Глобальными тестами для выявления повышенной активации свертывания крови являются определения маркеров образования фибрина, из которых наиболее информативным оказался Д-димер.

Основными скрининговыми тестами являются:

- протромбиновый тест (ПТ-тест);
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- определение фибриногена;
- определение Д-димера.

Измеряемым показателем в ПТ-тесте и АЧТВ является время появления сгустка (фибрина) после добавления избытка активаторов свертывания. Следует отме-

тять, что *in vitro* свертывание фибриногена происходит после активации всего ~5% протромбина (рис. 2). Поэтому в этих тестах определяется только продолжительность начальной фазы образования тромбина [6]. Наиболее частыми причинами удлинения показателей этих тестов является дефицит факторов свертывания, лечение антикоагулянтами, наличие патологических ингибиторов к факторам свертывания или полимеризации фибрина. Дефицит ингибиторов свертывания и другие протромботические изменения в системе гемостаза приводят к увеличению количества образующегося тромбина и в этих тестах не выявляются.

Нормальные результаты ПТ-теста и АЧТВ позволяют с высокой степенью вероятности исключить наличие клинически значимых отклонений всех плазменных факторов свертывания за исключением дефицита фактора XIII и фактора фон Виллебранда, если его аномалия не является причиной дефицита фактора VIII. В случае выявления патологических значений ПТ-теста и АЧТВ у больных, не получающих антикоагулянты, целесообразно в качестве следующего шага в диагностике определения тромбинового или рептилазного времени. Нормальные значения этих тестов будут свидетельствовать о дефиците факторов свертывания или наличии ингибиторов к факторам свертывания, или фосфолипид-зависимых реакций, а патологические — о дисфибриногемии, или наличии ингибиторов полимеризации фибрина.

Необходимость включения определения фибриногена в перечень скрининговых тестов определяется тем, что он является:

- белком острой фазы;
- маркером коагулопатии потребления при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [7];
- фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Значимость фибриногена, как фактора риска ССЗ, была установлена во многих исследованиях и подтверждена в мета-анализе, показавшем, что добавление данных по фибриногену к таким классическим факторам как возраст, пол, курение, липиды, артериальное давление и диабет повышает точность прогноза риска ССЗ [8].

Роль фибриногена в развитии сердечно-сосудистых осложнений может быть обусловлена тем, что он в значительной степени определяет вязкость плазмы, участвует в адгезии клеток, агрегации тромбоцитов, проникает в атеросклеротические бляшки, где превращается в фибрин, связывающий тромбин и стимулирующий миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и моноцитов [9].

Коагулогические факторы риска тромбозов

Тромбозы являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран мира.

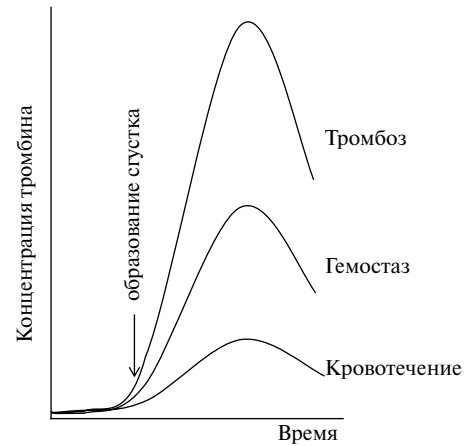


Рис. 2. Динамика образования тромбина при активации системы свертывания крови *in vitro*.

В клоттинговых тестах — ПТ и АЧТВ, в которых регистрируется образование сгустка, определяется только начальная скорость образования тромбина; последняя снижается при дефиците факторов. Дефицит естественных антикоагулянтов и другие протромботические изменения в системе гемостаза проявляются преимущественно в увеличении количества образующегося тромбина.

Тромбы могут формироваться внутри артерий, вен, полостей сердца, а при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) — и в капиллярной системе. Три основных фактора, predisposing к образованию тромбов: 1) нарушения тока крови, 2) повреждение стенки сосуда и 3) гиперкоагуляционные изменения крови, были определены Р. Вирховым еще в середине XIX века. Дальнейшие исследования показали, что в зависимости от места образования структура и состав тромбов, а также значимость компонентов триады Р. Вирхова и провоцирующего заболевания в их патогенезе могут существенно различаться. Артериальные тромбы образуются обычно в области поврежденных атеросклеротических бляшек и состоят преимущественно из агрегатов тромбоцитов, скрепленных нитями фибрина. Венозные тромбы могут образовываться в участках без видимых повреждений стенки сосуда, но с замедленной скоростью тока крови и состоят преимущественно из фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов [10]. Несмотря на различия в составе и структуре венозных и артериальных тромбов их формирование и стабилизация в значительной степени зависит от образования тромбина.

Тромбофилии

Повышенное образование тромбина (гиперкоагуляция) может быть обусловлено как генетическими дефектами (врожденные тромбофилии), так и следствием воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и многих заболеваний (приобретенные тромбофилии). Тот факт, что у носителей врожденных тромбофилий первые эпизоды тромбозов выявляются уже в молодом возрасте и нередко при

Таблица 1

Тромбофилии и риск венозных тромбозов (по данным Lijfering et al.) [15]

Тромбофилия		Частота выявления (%)		ОР 1-го эпизода ВТЭ vs популяции	Частота 1-го эпизода ВТЭ (%/год)	Частота повторных ВТЭ (%)
		Популяция	Больные ВТЭ			
Высокий риск	↓ Антитромбин ↓ Протеин С ↓ Протеин S	<0,5%	<5%	15-19	1,5-1,9	2 г. — 19% 5 л. — 40% 10 л. — 55%
Средний риск	фактор V-Лейден протромбин G20210A ↑ фактор VIII	1-15%	5-25%	3-5	0,3-0,5	2 г. — 7% 5 л. — 11% 10 л. — 25%

Таблица 2

Коагулогические факторы риска ИБС [28]

Фактор	ОШ* (95% ДИ)
Фибриноген	1,78 (1,69-1,86)
Протромбин G20120A	1,31 (1,12-1,52)
Фактор V-Лейден (V G1691A)	1,17 (1,08-1,28)
Антиген фактора Виллебранда	1,16 (1,1-1,22)
Д-димер	1,23 (1,16-1,32)
Антиген тАП	1,13 (1,06-1,21)

Примечание: * — на 1 SD, или аллель с поправкой на клинические факторы риска.

отсутствии других провоцирующих факторов свидетельствует о том, что тромбофилии сами по себе повышают риск тромбозов, а их значимость может существенно повышаться при сочетании с другими факторами риска [11-13].

Совершенствование биохимических и генетических методов исследования сделало возможным рутинное определение большого количества тромбофилий. Несомненно, что изучение их патогенетической значимости необходимо для разработки новых методов диагностики и профилактики тромбозов. Однако для практикующего врача решение о целесообразности тестирования на тромбофилии должно зависеть от того, могут ли результаты анализов повлиять на проводимую терапию [14].

К настоящему времени описано большое количество дефектов белков плазмы, мембран клеток крови и стенки сосудов, приводящих к протромботическим изменениям в системе гемостаза. Однако по риску развития тромбозов, степени нарушения функциональной активности компонентов, частоте встречаемости в популяции и уровню доказанности связи с риском тромбозов они значительно различаются.

Носительство тромбофилий в большей степени ассоциируется с повышением риска венозных, чем артериальных тромбозов (табл. 1 и 2). Наиболее опасными тромбофилиями являются снижение активности компонентов системы противосвертывания — антитромбина, протеинов С и S. Гомозиготный дефицит этих белков встречается крайне редко, большинство младенцев погибает от синдрома ДВС

вскоре после рождения. У носителей гетерозиготного дефицита компонентов системы противосвертывания риск венозных тромбозов в 10-20 раз выше, чем в популяции (табл. 1). Однако следует отметить, что абсолютная частота возникновения первого эпизода тромбозов даже у носителей тромбофилий высокого риска не превышает 2% в год, что ниже частоты больших кровотечений при длительной антикоагулянтной терапии [15]. Поэтому само по себе выявление тромбофилии не является достаточным основанием для назначения антикоагулянтной терапии, если клинические признаки тромбозов отсутствуют.

Данные популяционных исследований о связи тромбофилий с риском рецидива тромбозов оказались противоречивыми. В исследовании Lijfering et al. было выявлено значительное увеличение риска повторных тромбозов даже у носителей тромбофилий среднего риска [15], в то время как в двух других исследованиях наличие врожденных тромбофилий ассоциировалось только с риском первого эпизода тромбозов, но не их рецидивов [17, 18].

Маркеры тромбозов

Активация свертывания крови сопровождается изменением структуры компонентов, участвующих в этом процессе. Благодаря значительному прогрессу в методах исследования сегодня, измеряя уровень соответствующих маркеров, можно определять активацию практически любой из реакций системы гемостаза. Наиболее информативными для клинической практики оказались маркеры, отражающие образование фибрина. Одним из них является Д-димер, что неудивительно, т.к. фибрин является важным компонентом, определяющим объем и стабильность тромбов.

Д-димер является высокочувствительным маркером венозных тромбозов. Благодаря разработке экспресс-методов анализа, приближающихся по чувствительности к 100%, определение Д-димера стало первым шагом в алгоритме диагностики ВТЭ. При нормальном уровне Д-димера и невысокой клинической вероятности диагноз исключается, а при повышенном Д-димере больному проводятся дальнейшие исследования. Анализ большого числа наблюдений показал, что вероятность невыявления ВТЭ при

таком подходе достаточно низкая, и определение Д-димера позволяет на ~30% снизить назначение инструментальных исследований для подтверждения диагноза и локализации места образования тромбов [19, 20]. При интерпретации результатов определения Д-димера необходимо учитывать, что при длительности симптомов более 2 недель чувствительность Д-димера как маркера ВТЭ снижается [21, 22].

При высокой чувствительности Д-димера его специфичность как маркера ВТЭ не превышает 50% и снижается при многих заболеваниях. Это обусловлено тем, что свертывание крови повышается с возрастом, у лежащих больных, при травмах, у беременных [23]. Повысить значимость теста для исключения диагноза ВТЭ у пожилых пациентов можно путем определения характерной для возраста “отрезной точки” по формуле: возраст, умноженный на 10 (если результат Д-димера представляется в эквивалентах фибриногена) [24].

Уровень Д-димера является предиктором осложненного течения многих заболеваний. У больных, перенесших ВТЭ, повышенный уровень Д-димера свидетельствует о высоком риске рецидива и целесообразности возобновления антикоагулянтной терапии [25-27]. В проспективных исследованиях Д-димер проявил себя как фактор риска ИБС, инсульта и смерти [28-30]. Тот факт, что Д-димер оказался предиктором неблагоприятных исходов даже в исследованиях, в которых наблюдались практически здоровые лица, свидетельствует о том, что этот маркер позволяет выявить нарушения, предшествующие развитию клинических признаков заболевания. Однако вопрос о том, что можно рекомендовать больным, у которых выявлено повышение Д-димера, но клинические показания для назначения антикоагулянтов отсутствуют, остается пока открытым.

Литература

- Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1504-14.
- Crawley JTB, Zanardelli S, Chion CKNK, et al. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 95-101.
- Furie B., Furie B.C. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938-49.
- Maureen McMichael. New Models of Hemostasis. *Topics in Companion An Med* 27 (2012) 40-45.
- Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 327-58.
- Butenas S, Mann KG. Blood coagulation (review). *Biochemistry (Moscow)* 2002; 67: 5-15. Russian (Бутенас С., Манн КГ. Свертывание крови (обзор). *Биохимия* 2002, 67, 5-15).
- Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. on behalf of the Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2011doi: 10.1016/j.thromres.2011.08.028.
- Kaptoze S., Di Angelantonio E., Pennells L. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367(14): 1310-20.
- Ariens R.A.S. Fibrin(ogen) and thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2013; 11 (Suppl. 1) 294-305.
- Turpie A.G.G., Esmon C. Venous and arterial thrombosis — pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost* 2011; 105: 586-96.
- Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation* 2008; 118: 1659-67.
- Kenet G, Lütthoff LK, Albiseti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010; 121: 1838-47.
- Yilmaza S, Gunaydin S. Inherited risk factors in low-risk venous thromboembolism in patients under 45 years. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2015; 20: 21-3.
- Keeling D. Thrombophilia screening or screaming. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1191-2.
- Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009; 113: 5314-22.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2013; published online Dec 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- Pabinger I, Vossen CY, Lang J, et al. Mortality and Inherited Thrombophilia: results from the European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 217-22.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 2352-61.
- Righini M, Perrier A, De Moerloose P, et al. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059-71.
- Dobrovolsky AB, Titaeva EV. Haemostatic risk factors of thrombosis and laboratory control of anticoagulant therapy. *Atherothrombosis* 2009; 2 (1): 2-14. Russian (Добровольский А. Б., Титаева Е. В. Коагулогические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии. *Атеротромбоз*, 2009, 2, 1, 2-14).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Factors associated with D-dimer elevation in patients with venous thromboembolic events. *Russ J Cardiol* 2012; 4(96): 18-24. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П., Добровольский А. Б., и др. Факторы, ассоциирующиеся с повышением Д-димера у больных венозными тромбозомболическими осложнениями. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4(96): 18-24).
- de Bastos MRD, Bogutchi T, Carneiro-Proietti ABF, et al. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2079-80.
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, Titaeva EV. Elevated D-dimer in patients with cardiovascular diseases free from thromboembolic complications: what is it associated with and what has to be done? *Angiology and Vascular Surgery* 2010; 16 (4): 34-42. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П., Добровольский А. Б., Титаева Е. В. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбозомболических осложнений: с чем это связано и что делать? *Ангиология и сосудистая хирургия* 2010; 16 (4): 34-42).
- Douma RA, Tan M, Schutgens REG, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica* 2012; 97(10): 1507-13.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. for the PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-9.
- Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. The Vienna Prediction Model. *Circulation* 2010; 121: 1630-6.
- Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1019-5.
- Lowe G, Rumley A. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? *Thromb Haemost* 2014; 112: 860-7.
- Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation — observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 1401-12.
- Castellnuovo A, Agnoli C, de Curtis A, et al. Elevated levels of D-dimers increase the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke Findings from the EPICOR Study. *Thromb Haemost* 2014; 112: 941-6.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОСОСУДОВ КОЖИ У БОЛЬНЫХ МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Карпова И. Е., Федорович А. А., Соболева Г. Н., Самойленко Л. Е., Рогоза А. Н., Карпов Ю. А.

Цель. Изучить функциональное состояние микрососудов кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с функциональными пробами в сопоставлении с показателями, характеризующими резерв миокардиальной перфузии, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) у больных микрососудистой стенокардией (МСС).

Материал и методы. В исследовании участвовало 44 больных МСС в возрасте 58 [51;62] лет и 30 здоровых добровольцев. Проводили лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) кожи предплечья с функциональными пробами и перфузионную ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной или фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия.

Результаты. По данным ЛДФ кожи в сочетании с тепловой пробой, у больных МСС выявлено статистически значимое снижение дилататорного микроциркуляторного резерва по сравнению со здоровыми лицами. Выявлена зависимость между дилататорным резервом, оцененным методом ЛДФ кожи с электростимуляционной пробой, и показателями, характеризующими резерв миокардиальной перфузии по данным ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной пробой у больных МСС.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-58-63>

Ключевые слова: микрососудистая стенокардия, лазерная доплеровская флоуметрия, электростимуляционная проба, периваскулярная сенсорная пептидэргическая иннервация.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва, Россия.

Карпова И. Е.* — врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики отдела новых методов диагностики, Федорович А. А. — к.м.н., с.н.с. отдела новых методов диагностики, Соболева Г. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии, Самойленко Л. Е. — д.м.н., в.н.с. отдела радионуклидной диагностики, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, руководитель отдела ангиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): irina_kp@inbox.ru

ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, МСС — микрососудистая стенокардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, TPD — (total perfusion deficit) общий дефицит перфузии, ДП — дыхательная проба, ВО — проба с венозной окклюзией, ТП — тепловая проба, ЭП — электростимуляционная проба, АО — проба с артериальной окклюзией, КГРП — кальцитонин ген-родственный пептид.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

LASER DOPPLEROGRAPHIC FLOWMETRY IN ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CONDITION OF THE SKIN MICROVESSELS IN PATIENTS WITH MICROVASCULAR ANGINA

Karpova I. E., Fedorovich A. A., Soboleva G. N., Samoylenko L. E., Rogozha A. N., Karpov Yu. A.

Aim. To study functional condition of the skin microvessels by laser doppler flowmetry (LDF) with functional tests comparing to the parameters of myocardial flow reserve by the data of single-photon emission computed tomography (SPECT) in patients with microvascular angina (MVA).

Material and methods. Totally 44 patients with MVA included at the age of 58 [51;62] years and 30 healthy volunteers. LDF was performed on the skin of forearm with functional tests and perfusion SPECT with exercise or pharmacological test with sodium adenosinetriphosphate.

Results. By LDF of the skin data and warm test, in patients with MVA there is statistically significant decrease of dilatatory microcirculatory reserve comparing to healthy subjects. A relationship is revealed of dilatatory potential by LDF of the skin

with electrical stimulation, and the parameters of myocardial perfusion reserve by SPECT of myocardium with exercise test in MVA.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-58-63>

Key words: microvascular angina, laser dopplerographic flowmetry, electrostimulation test, perivascular sensory peptidergic innervation.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of HM RF, Institute of Clinical Cardiology n.a. A. L. Myasnikov, Moscow, Russia.

Широкое внедрение в научно-исследовательскую и клиническую практику современных методов оценки состояния микроциркуляторного русла позволило по-новому взглянуть на значимость микрососудистой дисфункции в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время функциональные расстройства регуляции сосудов микроциркуляторного русла рассматриваются в качестве одного из патогенетических механизмов при микрососудистой стенокардии (МСС), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, кардиомиопатиях, хронической

сердечной недостаточности, клапанных пороках, феномене “no-reflow”, а также при ряде системных и эндокринных заболеваний [1].

Микрососудистая стенокардия является одной из разновидностей ИБС, характеризующейся клинической картиной стенокардии при ангиографически нормальных или малоизмененных (не более 50%) субэпикардиальных коронарных артериях, а также положительных результатах исследований, подтверждающих наличие ишемии миокарда или микрососудистой дисфункции при отсутствии других сердечных и несердечных причин кардиалгий [2].

Согласно современным представлениям, первичная коронарная микрососудистая дисфункция, возникающая вследствие расстройств эндотелий-зависимой, эндотелий-независимой вазодилатации и вегетативной регуляции коронарного микроциркуляторного русла, приводит у больных МСС к снижению вазодилататорного резерва при нагрузках и появлению субэндокардиальной ишемии миокарда, визуализируемой в виде преходящих нарушений перфузии при проведении, в том числе, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) в сочетании с нагрузочными или фармакологическими пробами [3]. Однако микрососудистые нарушения при данной патологии выявляются также в других сосудистых бассейнах, что указывает на генерализованный характер микрососудистой дисфункции [4].

В последние годы в ряде исследований было продемонстрировано расстройство реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [5], что позволило рассматривать микроциркуляцию кожи в качестве модели для выявления системной дисфункции микрососудов при целом ряде микрососудистых заболеваний [6]. Так, в работе Yamamoto-Suganuma R., et al. продемонстрировано, что нарушенная микрососудистая функция кожи является независимым маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с вторичной микрососудистой дисфункцией, обусловленной сахарным диабетом 2 типа [7]. Кроме того, была выявлена связь между нарушениями эндотелий-зависимой реактивности микрососудов кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в сочетании с ионофорезом ацетилхолина с возрастанием риска развития ИБС [8].

Согласно мнению Holowatz L., et al., основанному на ряде собственных исследований [9], функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи можно рассматривать в качестве “зеркала” для изучения и оценки основных механизмов регуляции системы микроциркуляции и выявления системной микрососудистой дисфункции.

Основываясь на гипотезе о генерализованном характере микрососудистых нарушений у больных МСС [10] и потенциальной возможности экстраполяции результатов неинвазивного исследования микроциркуляции кожи на систему микроциркуляции миокарда, целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния микрососудов кожи по данным ЛДФ в сопоставлении с показателями, характеризующими резерв миокардиальной перфузии при проведении ОЭКТ у больных МСС.

Материал и методы

Обследовано 44 больных (41 женщина, 3 мужчин) с подтвержденной МСС (стенокардия напряжения при интактных или малоизмененных коронарных

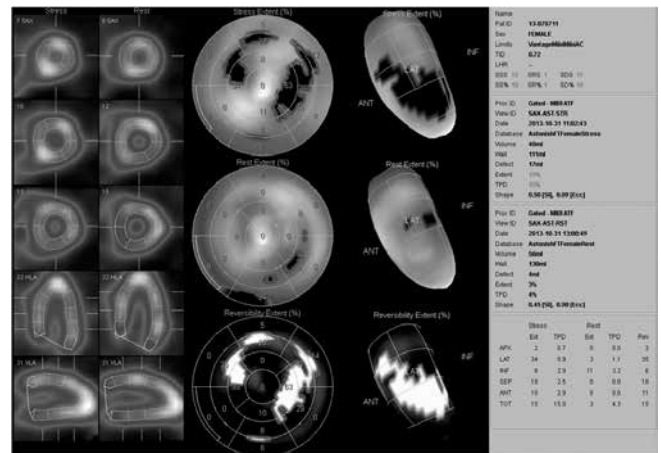


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с нагрузочной пробой у больного микрососудистой стенокардией.

артериях по данным коронароангиографии и верифицированной ишемии миокарда по данным ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной или фармакологической пробой), средний возраст которых составил 58 [51;62] лет, средняя продолжительность заболевания — 6 [2;10] лет. Исследования проводили спустя 5 суток после отмены антиангинальной терапии.

В исследование не включались пациенты с симптоматической и эссенциальной артериальной гипертензией, курящие, с сахарным диабетом и другой тяжелой эндокринной патологией, системными, аутоиммунными и прочими заболеваниями, при которых возможно развитие вторичной микрососудистой дисфункции.

Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев (20 женщин, 10 мужчин), средний возраст которых составил 48 [42;55] лет.

Перфузионную ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной или фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия [11] выполняли на двухдетекторных однофотонных эмиссионных компьютерных томографах Philips Skylight и Philips BrightView ХСТ с ЭКГ-синхронизацией через час после внутривенного введения РФП 99mTc-МИБИ (“технетрил”) по 2-х дневному протоколу покой/нагрузка.

Количественный анализ данных ОЭКТ включал оценку показателей, отражающих распространенность и тяжесть поражений миокарда (рис. 1): Reversibility extent,% — площадь стресс-индуцированной ишемии миокарда ЛЖ; Extent stress,% — показатель распространенности нарушений перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке; Total perfusion deficit (TPD) stress — показатель общего дефицита перфузии, отражающего распространенность и глубину нарушений перфузии при нагрузке.

Исследование микроциркуляции кожи проводили с помощью одноканального лазерного анализатора “ЛАКК-02” в видимой красной области спек-

Таблица 1
Результаты ЛДФ в сочетании
с функциональными пробами у больных МСС
в сравнении со здоровыми лицами

Показатели ЛДФ	Больные МСС	Здоровые лица	p-value
М (пф)	4,3 [2,8;5]	3,7 [3,3;5]	0,9
ΔМ ДП (%)	38 [33;50]	44 [36;51]	0,3
ΔМ ВО (%)	47 [35;59]	47 [44;59]	0,6
ΔМ ТП (%)	562 [452;735]	621 [430;679]	0,8
ΔМ ТП (абс)	15,5 [13,1;18,9]	18,3 [14,9;21,3]	0,03
ΔМ ЭП (%)	577 [337;790]	610 [384;793]	0,9
ΔМ ЭП (абс)	14,5 [9,2;23,2]	15,9 [12,2;21,6]	0,5
ΔМ АО (%)	395 [295;524]	395 [294;513]	0,9
ΔМ АО (абс)	9,6 [6,8;12,4]	11 [7,4;14,2]	0,1

Примечание: М (пф) — уровень перфузии; ΔМ ДП и ΔМ ВО — степень констрикции в дыхательной и веноокклюзионной пробах; (ΔМ ТП, ΔМ ЭП, ΔМ АО — степень максимального прироста перфузии по данным тепловой, электростимуляционной пробы и пробы с артериальной окклюзией).

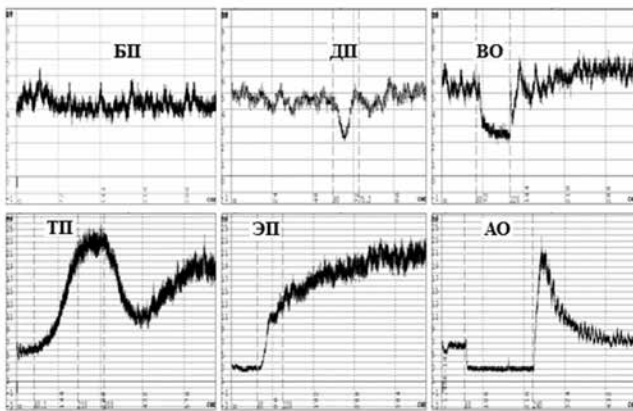


Рис. 2. Лазерная доплеровская флоуметрия с функциональными пробами.
Сокращения: БП — базальная перфузия, ДП — дыхательная проба, ВО — веноокклюзионная проба, ТП — тепловая проба, ЭП — электростимуляционная проба, АО — проба с артериальной окклюзией.

тра ($\lambda=630$ нм) и блока “ЛАКК-ТЕСТ” (“ЛАЗМА”, Россия).

Исследование проводилось в стандартной точке на правом предплечье на 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на наружной поверхности предплечья, в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования $+32^{\circ}\text{C}$ и в помещении $+23\pm 1^{\circ}\text{C}$.

Перед исследованием производили измерение температуры кожных покровов непосредственно в области исследования инфракрасным термометром “Beurer” (Германия), гемодинамических показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений) и частоты дыхательных движений.

Регистрация базальной перфузии проводилась после периода адаптации в течение 6 мин (рис. 2).

Для определения состояния механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле и выявления скрытых нарушений адаптационных резервов, ЛДФ проводилась в сочетании с функциональными пробами в определенной последовательности по описанной ранее методике [12]: сначала констрикторные пробы (дыхательная — ДП, веноокклюзионная — ВО), затем дилататорные пробы (тепловая — ТП, электростимуляционная — ЭП и проба с артериальной окклюзией — АО).

В результате оценивались следующие показатели микроциркуляции: М, пф — уровень перфузии; степень констрикции в дыхательной и веноокклюзионной пробах ($\Delta M_{\text{ДП(ВО)}}\% = (M_{\text{исх}} - M_{\text{мин}})/M_{\text{исх}} \times 100\%$, где $M_{\text{исх}}$ — средний уровень исходной перфузии до констрикторного стимула, $M_{\text{мин}}$ — минимальный уровень перфузии при проведении пробы); степень максимального прироста перфузии по данным тепловой, электростимуляционной проб и пробы с артериальной окклюзией ($\Delta M_{\text{ТП(ЭП или АО)}}\% = M_{\text{макс}}/M_{\text{исх}} \times 100\%$, $\Delta M_{\text{ТП(ЭП или АО)}}\text{ абс.} = M_{\text{макс}} - M_{\text{исх}}$, где $M_{\text{исх}}$ — средний уровень исходной перфузии, $M_{\text{макс}}$ — максимальный уровень перфузии при проведении пробы).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Statistica v10.0). Полученные данные представлены в виде медиан с интерквартильным размахом (Median[LQ;UQ]). При сравнении групп для измерения уровня достоверности различий использовался непараметрический метод Манна-Уитни. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$. Корреляции рассчитывались непараметрическим методом Спирмена.

Результаты

Анализ функциональной активности микрососудов кожи, по данным ЛДФ, в сочетании с констрикторными (дыхательной и веноокклюзионной) пробами у больных МСС не выявил достоверных нарушений реакции микрососудов на активацию симпатических адренергических волокон и веноулоартериального констрикторного рефлекса (табл. 1).

При оценке результатов ЛДФ с дилататорными тестами (тепловой, электростимуляционной и пробой с артериальной окклюзией) у больных МСС статистически значимые различия по сравнению со здоровыми лицами наблюдались только при проведении тепловой пробы: отмечались более низкие величины абсолютного дилататорного резерва микрососудов кожи.

При проведении рангового корреляционного анализа по Спирману в подгруппе больных МСС, которым выполнена ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной пробой и выявлены преходящие нарушения перфузии умеренной и выраженной степени, отмеча-

лись достоверные отрицательные корреляции умеренной силы между приростом перфузии в электростимуляционной пробе (ΔM ЭП%) и следующими показателями: распространенности ишемии миокарда (Extent stress: $n=17$, $r=-0,65$, $p=0,005$), общего дефицита перфузии (TPD stress: $n=17$, $r=-0,64$, $p=0,006$) и площади стресс-индуцированной ишемии ($n=17$, $r=-0,67$, $p=0,003$) по данным ОЭКТ миокарда (рис. 3).

Обсуждение

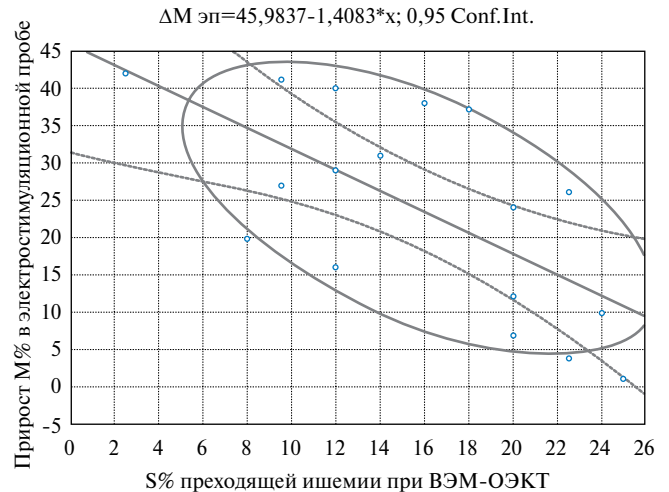
В связи с тем, что технологии прямой оценки структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла миокарда не разработаны, а методы, позволяющие косвенно оценивать функциональное состояние коронарных микрососудов зачастую малодоступны и достаточно дороги, поиск альтернативных, доступных методик, позволяющих неинвазивно оценивать микрососудистую функцию в доступных сосудистых бассейнах представляется весьма актуальным.

В последние годы все большую популярность приобретает метод лазерной доплеровской флоуметрии с функциональными пробами, демонстрирующий очевидные преимущества перед другими методиками исследования микроциркуляции, обусловленные высокой чувствительностью к изменениям гемодинамической ситуации в микрососудистом русле [13].

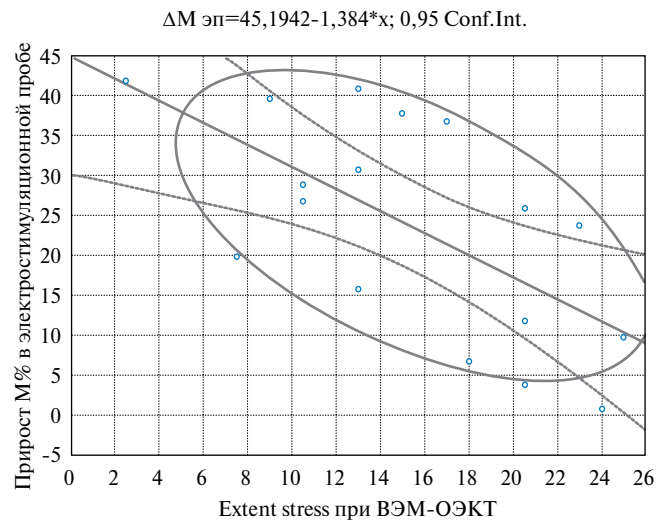
Следует отметить, что расстройства микроциркуляции не всегда проявляются в условиях покоя, поэтому комплексное исследование кровотока в микрососудах кожи с оценкой параметров исходной перфузии и ответной реакции на различные констрикторные и дилататорные стимулы позволяет не только оценить состояние механизмов регуляции, но и выявить скрытые нарушения гемодинамики и адаптационных резервов в микрососудистом русле [12].

В настоящем исследовании, по данным ЛДФ в сочетании с дыхательной и веноокклюзионной пробами, достоверного нарушения констрикторного ответа микрососудов кожи у больных с МСС по сравнению со здоровыми добровольцами не отмечено, в то же время при проведении дилататорных тестов только по данным тепловой пробы выявлено статистически значимое снижение абсолютного дилататорного резерва микроциркуляторного русла кожи.

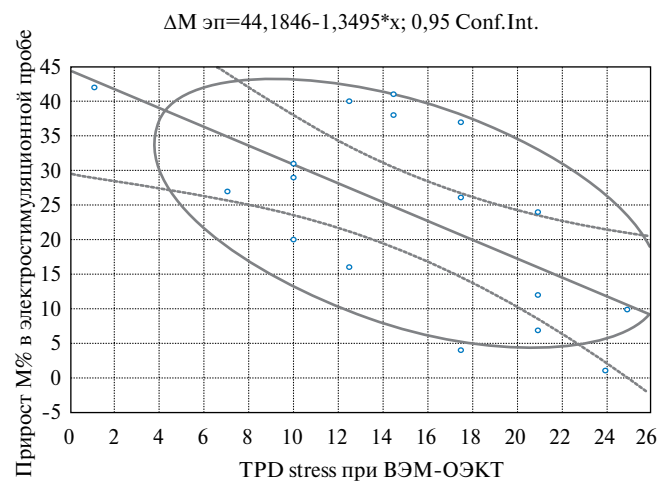
При проведении корреляционного анализа между дилататорным резервом микрососудов кожи по данным ЛДФ в сочетании с электростимуляционной пробой и показателями, характеризующими миокардиальную перфузию по данным ОЭКТ в сочетании с нагрузочной пробой, обнаружены статистически значимые отрицательные связи. Другими словами, у больных МСС со сниженным резервом миокардиальной перфузии, наблюдалась менее выраженная дилататорная реакция микрососудов кожи на анти-



Tot rev: $\Delta M \text{ эп}$; $r=-0,6667$; $p=0,0035$



Ext str: $\Delta M \text{ эп}$; $r=-0,6469$; $p=0,0050$



TPDstr: $\Delta M \text{ эп}$; $r=-0,6353$; $p=0,0061$

Рис. 3. Отрицательные корреляции дилататорного резерва микрососудов кожи (ΔM ЭП,%) с показателями, характеризующими резерв миокардиальной перфузии (Extent stress, TPD stress, Rev. Ext.) по данным ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной пробой у больных МСС.

дромную стимуляцию сенсорных пептидэргических волокон по данным ЛДФ с электростимуляционной пробой.

Других исследований, подтверждающих подобную зависимость между величиной прироста перфузии в ответ на продукцию сенсорными С-афферентами вазоактивных нейропептидов в электростимуляционной пробе и выраженностью нарушений миокардиальной перфузии у больных МСС в доступной литературе не найдено. Однако, в исследовании Khan F. et al. [14] обнаружены достоверные положительные корреляции между коронарным резервом, оцененным по данным трансторакальной доплеровской эхокардиографии на фоне внутривенной инфузии аденозина, и вазомоторным ответом микрососудов кожи предплечья на ионофорез ацетилхолина и нитропрусида натрия при проведении лазерного доплеровского исследования у здоровых лиц.

Хорошо известно, что неотъемлемым компонентом регуляции сосудов как периферического, так и миокардиального микрососудистого русла является периваскулярная сенсорная пептидэргическая иннервация, осуществляемая ноцицептивными капсаицин-чувствительными афферентными волокнами, способными выделять нейропептиды-вазодилаторы (кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП), субстанцию П и др.) в ответ на различные механические и химические стимулы (капсаицин, нагревание, электростимуляция, аденозин и ряд других факторов) и вызывать реакцию вазодилатации, предположительно, по аксон-рефлекторному механизму [12]. Капсаицин-чувствительные волокна имеются во всех сегментах сосудистого русла, однако в сердце иннервация меньше по плотности. В микрососудах кожи человека механизм влияния доминирующего нейропептида КГРП связан с эндотелий-независимой вазодилатацией, а субстанции П, действующей на уровне более крупных артерий, вероятно, за счет эндотелий-зависимой вазодилатации и миогенной вазоконстрикции. Предполагается их взаимосвязь с миогенным ответом за счет синтеза гидроксизикозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ),

активирующей ваниллоидные рецепторы сенсорных нервов и приводящей к высвобождению нейропептидов, которые, в свою очередь, способны усиливать миогенный ответ. Причем недостаточная активность сенсорных волокон сопровождается более глубокими расстройствами микроциркуляции, в том числе — снижением амплитуды и частоты миогенного ритма [15].

Согласно исследованию Arildsson M. et al., выключение механизма сенсорной регуляции при пролонгированной аппликации местных анестетиков на кожу, приводит к уменьшению количества функционирующих капилляров на 50%, что подчеркивает значимость периваскулярной сенсорной пептидэргической регуляции в обеспечении трофической функции [16].

Таким образом, зависимость между величиной дилататорного ответа на высвобождение вазоактивных нейропептидов из терминалей сенсорных С-афферентов при проведении электростимуляционной пробы и выраженностью стресс-индуцированной ишемии миокарда, по данным ОЭКТ с нагрузочной пробой, может указывать на возможный вклад нарушений сенсорной пептидэргической регуляции в развитие микрососудистой дисфункции у больных МСС, что представляется особенно актуальным в свете достаточной эффективности таких немедикаментозных методов лечения МСС, как чрескожная электрическая стимуляция и спинальная нейростимуляция, которые, по данным ряда исследований, приводят к значительному возрастанию коронарного кровотока у лиц с данной патологией [17]. Тем не менее, для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований.

При изучении особенностей микроциркуляции кожи у больных МСС методом лазерной доплеровской флоуметрии с функциональными пробами акцент целесообразно сделать на комплексе показателей дилататорных проб с оценкой как относительного, так и абсолютного дилататорного резерва, ассоциированных с показателями стресс-индуцированной ишемии миокарда.

Литература

1. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830-40.
2. Working Group for management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for management of stable coronary artery disease *Russ J Cardiol* 2014; 7: 7-79. Russian (Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 7: 7-79).
3. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317-25.
4. Alekseeva OP, Dolbin IV, Fedorenko AA. Cardiac syndrome X (Pathogenesis and Treatment): monograf. — N. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA, 2007. 120 p. Russian (Алексеева О.П., Долбин И.В., Федоренко А.А. Кардиальный синдром X (особенности патогенеза и лечения): монография. — Н. Новгород: Издательство НГМА, 2007. 120 с).
5. Sirotnin BZ, Zhmereneckij KV. Microcirculation in cardiovascular diseases: monograph/ BZ. Sirotnin, K.V. Zhmereneckij. Habarovsk: Izdatel'stvo DVGUMU, 2008. 150 p. Russian (Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий. — Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2008. — 150 с).
6. Lockhart CJ, Hamilton PK, Quinn CE, et al. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. *Clin Sci*. 2009; 116(3): 175-90.
7. Yamamoto-Suganuma R, Aso Y. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes — a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med*. 2009; 26(1): 83-8.
8. IJzerman RG, de Jongh RT, Beijl MA, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(7): 536-42.
9. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008; 105(1): 370-2.
10. Sax FL, Cannon RO 3rd, Hanson C, et al. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med* 1987; 317: 1366-70.

11. Karpova IE, Samojlenko LE, Soboleva GN, et al. Single photon emission computed tomography 99mTc-MIBI with pharmacological test with sodium adenosine triphosphate in the diagnosis of myocardial ischemia in patients with microvascular angina. *Kardiologija* 2014;7:4-8. Russian (Карпова И. Е., Самойленко Л. Е., Соболева Г. Н. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99mTc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией. *Кардиология* 2014;7:4-8).
12. Boytsov S.A., Fedorovich A.A., Rogoza A.N. The main parameters of microcirculatory blood flow in normal by laser Doppler flowmetry. Collection of scientific works of the N.I. Pirogov's National Medical and Surgical Center 2009;2:86-101. Russian (Бойцов С.А., Федорович А.А., Рогоза А.Н. Основные параметры микроциркуляторного кровотока в норме по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Сборник научных трудов Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2009; том II: 86-101).
13. Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostic of state of microcirculation-tissue systems: vibrations, information, nonlinearity (Manual for Physicians). М.: Knizhnyj dom "LIBROKOM", 2013. 496 p. Russian (Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей). М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2013. 496 с).
14. Khan F, Patterson D, Belch JJ, et al. Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography. *Clin Sci* 2008; 115(9): 295-300.
15. Szolcsanyi J. Neuroregulation of cutaneous microcirculation: the shadow of Sir Thomas Lewis. *Trends in Pharmacological Science* 2013; 34(11): 591-2.
16. Arildsson M, Asker CL, Salerud EG, et al. Skin capillary appearance and skin microvascular perfusion due to topical application of analgesia cream. *Microvascular Research* 2000; 59: 14-23.
17. Lim TK, Choy AJ, Khan F, et al. Therapeutic development in cardiac syndrome X: a need to target the underlying pathophysiology. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(1): 49-58.

ИНФОРМАЦИЯ

**Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
16-17 октября 2015 года, Самара**

**4-я Всероссийская конференция
ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ:
СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ
3-й Форум молодых кардиологов**

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии.
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Артериальная гипертензия.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
5. Острый коронарный синдром.
6. Тромбоз эмболия легочной артерии.
7. Хроническая сердечная недостаточность.
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
9. Интервенционная кардиология.
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии.
11. Детская кардиология и кардиохирургия.
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.
- Подача тезисов открывается **01 апреля 2015 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2015 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет) — представление результатов собственных исследований, клинических случаев, решение клинических задач

Требования к клиническим случаям:

Объем клинического случая: 500 слов. Структура случая: краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая.

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2015 года:

e-mail: **duplyakov@yahoo.com** или **samaracardio@micpartner.ru**

Место проведения:

Самара, Отель "Холидей Инн" ул. А. Толстого 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Организационные вопросы: ООО "Майс-партнер",
Репина Анна Юрьевна

Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: **samaracardio@micpartner.ru**

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИТАГЛИПТИНА НА ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ, ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Оскола Е. В., Шубина А. Т., Заирова А. Р., Андреевская М. В., Богиева Р. М., Болотина М. Г., Рогоза А. Н., Карпов Ю. А.

Цель. Изучить динамику показателей жёсткости артерий различных типов, функции почек и почечного кровотока у больных гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (СД-2) на фоне терапии ситаглиптином в течение 24 недель.

Материал и методы. В исследование было включено 30 пациентов с декомпенсированным СД-2 ($HbA_{1c} > 7\%$) и ГБ, большая часть из которых имели ИБС. Оценивали динамику показателей углеводного и липидного обменов, показателей жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов, функции почек и почечного кровотока на фоне терапии ситаглиптином в течение 24 недель.

Результаты. Динамики по показателям жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов, функции почек и почечного кровотока среди всех больных из группы терапии ситаглиптином ($n=15$) и группы сравнения ($n=15$) не выявлено. Однако, у больных, достигших компенсации СД-2 на фоне приёма ситаглиптина ($n=8$), отмечено уменьшение индекса жёсткости β плечевой артерии (мышечный тип) на 37% от исходного уровня ($p < 0,01$). Динамики по показателям жёсткости артерий мышечно-эластического и мышечного типов не обнаружено.

Заключение. У больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с СД-2 на фоне сахароснижающей терапии динамики по показателям жёсткости аорты, общей сонной артерии и показателям почечного кровотока в течение 6 мес. наблюдения отмечено не было. Однако на фоне сахароснижающей терапии с применением ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптина) в течение 6 мес. при условии достижения компенсации СД-2 ($HbA_{1c} < 7\%$), наблюдалось уменьшение жёсткости плечевой артерии (мышечный тип).

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 64–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-64-71>

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, жёсткость артерий, ситаглиптин.

Институт клинической кардиологии ФГБУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, Москва, Россия.

Оскола Е. В. — аспирант отд. ангиологии, Шубина А. Т. — к.м.н., н.с. отдела ангиологии, Заирова А. Р. — к.м.н., н.с. отдела новых методов диагностики, Андреевская М. В. — м.н.с., лаборатории ультразвуковых методов исследования того же отдела, Богиева Р. М. — к.м.н., м.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования того же отдела, Болотина М. Г. — врач-эндокринолог, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

oele2010@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ГБ — гипертоническая болезнь, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, ОСА — общая сонная артерия, Пла — плечевая артерия, ПИ — пульсационный индекс, ПСМ — препараты сульфонилмочевины, РИ — индекс резистивности, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СПВкф — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССТ — сахароснижающая терапия, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, β — индекс локальной жёсткости.

Рукопись получена 19.02.2015

Рецензия получена 26.02.2015

Принята к публикации 05.03.2015

ASSESSMENT OF SITAGLIPTIN INFLUENCE ON ARTERIAL WALL STIFFNESS, RENAL FUNCTION AND RENAL CIRCULATION IN CARDIOVASCULAR PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 2 DIABETES

Oskola E. V., Shubina A. T., Zairova A. R., Andreevskaya M. V., Bogieva R. M., Bolotina M. G., Rogozha A. N., Karpov Yu. A.

Aim. To study dynamics of stiffness parameters in various type arteries, renal function and renal circulation in arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (CHD) with decompensated 2 type diabetes mellitus (DM2) on the sitagliptin therapy during 24 weeks.

Material and methods. Totally 30 patients included, with decompensated DM2 ($HbA_{1c} > 7\%$) and AH, most having also CHD. The dynamics of carbohydrate and lipid metabolisms were assessed, arterial wall stiffness in various structural and functional types, renal function and renal circulation at the background of sitagliptine therapy during 24 weeks.

Results. There was no dynamics by the parameters of arterial wall stiffness in various types of arteries, as in renal function and renal circulation among the patients in sitagliptin ($n=15$) and comparison ($n=15$) groups. However in those achieved compensation of DM2 on sitagliptin ($n=8$) we found a decrease of stiffness index β of brachial artery (muscular type) by 37% from baseline ($p < 0,01$). There was no dynamics of stiffness in muscle-elastic or muscular types of arteries.

Conclusion. In patients with hypertension disease and ischemic heart disease with DM2 on glucoselowering therapy there was no dynamics by the parameters of aortic, common carotid artery stiffness and renal circulation during 6 months follow-up. However on the therapy by dipeptidylpeptidase-4 inhibitor (sitagliptin) during 6 months and compensation of DM2 ($HbA_{1c} < 7\%$) there was a decrease of brachial artery stiffness (muscular type).

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 64–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-64-71>

Key words: diabetes mellitus 2 type, arterial stiffness, sitagliptin.

Institute of Clinical Cardiology FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of HM RF, Moscow, Russia.

Повышение жёсткости сосудистой стенки, как и наличие хронической болезни почек (ХБП), ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). У больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) выявляются более высокие показатели жёсткости артерий [1-4] по сравнению с лицами без СД-2, сопоставимыми по возрасту и уровню артериального давления (АД). Повышенная жёсткость артерий эластического и мышечно-эластического типов ассоциируется с развитием как макро-, так и микрососудистых осложнений СД-2 [2]. Считается, что повышение жёсткости магистральных артерий способствует прогрессированию нефропатии при СД-2. Увеличение жёсткости аорты приводит к повышению центрального пульсового артериального давления. Пульсовая волна, распространяясь на периферию и усиливаясь под влиянием местного сосудистого сопротивления, оказывает повреждающее воздействие на органы-мишени, в том числе на почки. Наиболее ранним признаком поражения сосудов почек при СД-2 является увеличение резистивного индекса (РИ) почечных артерий по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Повышение РИ наблюдается ещё до появления микроальбуминурии и связано с неблагоприятным прогнозом при СД-2 [5, 6].

В настоящее время активно изучается влияние различных групп лекарственных препаратов (в т.ч. сахароснижающих) на показатели жёсткости артерий, функции почек и почечного кровотока. Ингибиторы ДПП-4 обладают такими ангиопротективными эффектами как противовоспалительный и антиатеросклеротический, улучшают функцию эндотелия, что может иметь клиническое значение для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений СД-2 [7]. По данным экспериментальных исследований, ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) вилдаглиптин предотвращал изменения грудной аорты и уменьшал выраженность альбуминурии при диабете [8, 9]. В связи с этим представляет несомненный научный и практический интерес исследования органопротективных эффектов ингибиторов ДПП-4 и, в частности, их влияние на показатели жёсткости артерий, функции почек и почечного кровотока у пациентов с исходно высоким риском ССО: больных СД-2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Целью настоящего исследования было изучение динамики показателей жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов, показателей функции почек и почечного кровотока у больных гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с декомпенсированным СД-2 на фоне терапии ситаглиптином в течение 24 недель.

Материал и методы

Критерии включения пациентов в исследование. В исследование включали больных ГБ с наличием

или отсутствием ИБС в возрасте от 40 до 75 лет с декомпенсированным СД-2 ($HbA_{1c} > 7,0\%$). Пациенты получали медикаментозную терапию по поводу ГБ и ИБС в соответствии с общепринятыми рекомендациями ВНОК. Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БРА) и статинами должна была быть начата не менее чем за 3 мес до включения в исследование, дозы препаратов из этих групп должны были оставаться неизменными на протяжении всего периода наблюдения.

Критериями, исключающими участие пациента в исследовании, были следующие: перенесенные в течение предшествующих 3 мес. сердечно-сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), наличие перемежающейся хромоты, указания на реваскуляризацию брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей в анамнезе, наличие гемодинамически значимых стенозов почечных артерий, недостаточности кровообращения более 2 функционального класса, постоянной формы мерцательной аритмии, изолированной систолической артериальной гипертензии (АГ) и вторичной АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, синдром и болезнь Иценко-Кушинга, феохромоцитомы), пороков сердца и магистральных сосудов, аневризмы аорты. В исследование также не включали больных с ХБП более 2 стадии (клиренс креатинина менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта), нарушением функции печени (повышение уровня АСТ или АЛТ в 2,5 раза и более по сравнению с нормой), анемией, с острыми воспалительными и системными заболеваниями, с недавними (до 6 мес.) хирургическими вмешательствами, злокачественными новообразованиями в анамнезе. В исследование также не включали больных с наличием выраженных симптомов декомпенсации СД-2 (потеря массы тела, жажда, полиурия), пациентов, получавших терапию ингибиторами ДПП-4 в течение 3 месяцев до включения в исследование и пациентов с наличием противопоказаний к терапии ситаглиптином (реакции гиперчувствительности к ситаглиптину в анамнезе, тромбоцитопения, рецидивирующий панкреатит в анамнезе), а также больных, находящихся на терапии инсулином короткого действия и пациентов, принимающих максимальные дозы пероральных сахароснижающих препаратов (в связи с невозможностью увеличения доз пероральных препаратов и интенсификации инсулинотерапии в соответствии с протоколом исследования).

Протокол исследования. Обследовано 30 больных с ССЗ (ГБ с/без ИБС) и декомпенсированным СД-2 (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $> 7,0\%$) до и через 24 недели после коррекции сахароснижающей терапии: добавления к терапии ситаглиптина 100 мг/сут. (15 чел) или коррекции лечения другими сахаросни-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения исходно

Показатель	Группа терапии ситаглиптином, n=15	Группа сравнения, n=15	p
Возраст, лет	63 (60-72)	66 (58-72)	нд
Пол, муж/жен	7/8 (47/53%)	5/10 (33/67%)	нд
Наличие ИБС, есть/нет	13/2 (87/13%)	9/6 (60/40%)	нд
Продолжительность СД-2, лет	7 (5-11)	5 (2-8)	нд
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	136 (128-148)	140 (128-152)	нд
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	82 (73-85)	80 (73-84)	нд
Гликированный гемоглобин, %	7,9 (7,2-9,0)	7,5 (7,1-9,1)	нд

Таблица 2

Динамика показателей клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах

Показатель	Группа терапии ситаглиптином, n=15		p	Группа сравнения, n=15		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Индекс массы тела (кг/м ²)	34 (31-36)	33 (32-37)	нд	32 (29-37)	34 (31-37)	нд
САД (мм рт.ст.)	136 (128-148)	134 (123-138)	нд	140 (128-152)	137 (128-143)	нд
ДАД (мм рт.ст.)	82 (73-85)	80 (75-86)	нд	80 (73-84)	78 (70-82)	нд
HbA _{1c} (%)	7,9 (7,2-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	<0,01	7,5 (7,1-9,1)	7,3 (6,8-7,9)	<0,05
ОХС (ммоль/л)	4,1 (3,6-4,4)	4,4 (3,6-4,8)	нд	5,0 (4,6-6,3)	4,4 (3,9-5,2)	нд
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,2 (2,0-2,4)	2,4 (2,0-2,7)	нд	3,0 (2,1-4,2)	2,4 (2,2-3,2)	нд
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (1,0-1,3)	<0,01	1,0 (0,9-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	нд
ТГ (ммоль/л)	1,7 (1,1-2,5)	1,7 (0,9-2,1)	нд	2,2 (1,3-2,7)	1,8 (1,2-2,5)	нд
Показатели функции почек						
Креатинин (мкмоль/л)	69,9 (63,2-75,5)	70,4 (67,4-86)	нд	65,4 (60,2-88)	73,1 (67,7-78,7)	нд
Клиренс креатинина (мл/мин)	121 (77-143)	117 (75-134)	нд	99 (81-112)	97,8 (76-104)	нд
Отношение альбумин/ креатинин в моче, мг/ммоль Сг	0,60 (0-0,98)	0,08 (0-0,96)	нд	0 (0-1,6)	0,28 (0-0,79)	<0,05
Показатели почечного кровотока						
Пульсационный индекс	1,40 (1,3-1,7)	1,50 (1,4-1,6)	нд	1,46 (1,3-1,5)	1,52 (1,32-1,77)	нд
Резистивный индекс	0,7 (0,67-0,77)	0,73 (0,68-0,77)	нд	0,73 (0,67-0,77)	0,76 (0,74-0,78)	нд
Показатели жёсткости артерий						
СПВкф, м/с	11,8 (10,2-13,7)	11,7 (11,0-13,3)	нд	12,4 (10,9-14,8)	12,7 (11,3-14,0)	нд
Индекс жёсткости β общей сонной артерии	11,9 (10,1-15,7)	11,0 (10,1-13,5)	нд	13,9 (11,5-15,1)	12,8 (11,3-13,4)	нд
Индекс жёсткости β плечевой артерии	15,3 (9,0-19,7)	16,2 (8,4-17,4)	нд	15,2 (10,4-26,4)	10,9 (6,8-15,8)	нд

Примечание: данные представлены в виде: медиана (25-й и 75-й процентиля).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СПВкф — скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

сканирование почечных артерий проводили по стандартной методике на УЗ системе EnVisor (Philips) с использованием мультисекторного конвексного датчика (3-5МГц). Количественный анализ спектра доплеровского сдвига частот включал расчёт следующих показателей:

— индекса резистивности (РИ): $РИ = (V_{max} - V_{min})/V_{max}$;

— пульсационного индекса (ПИ): $ПИ = (V_{max} - V_{min})/V_{mean}$,

где V_{max} — максимальная систолическая скорость, м/с; V_{min} — конечная диастолическая или минимальная скорость (в данной работе во всех слу-

чаях минимальная скорость совпадает с конечной диастолической), м/с; V_{mean} —средняя скорость, м/с. Оценивали не менее трёх качественных спектров, полученных из основного ствола почечной артерии. Затем вычисляли среднее значение показателей трёх спектров [13].

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки динамики показателей после коррекции сахароснижающей терапии использовали критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

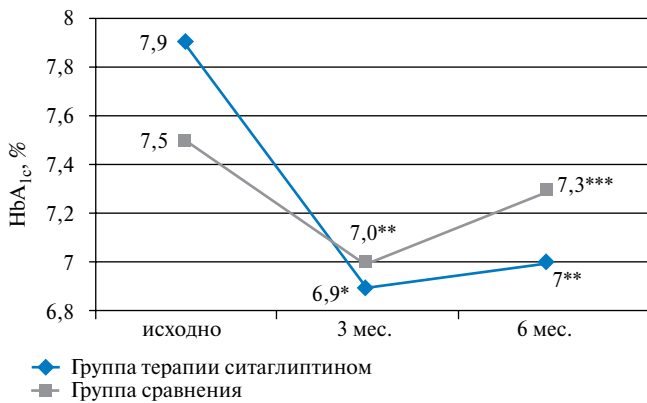


Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне сахароснижающей терапии в группах сравнения.

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

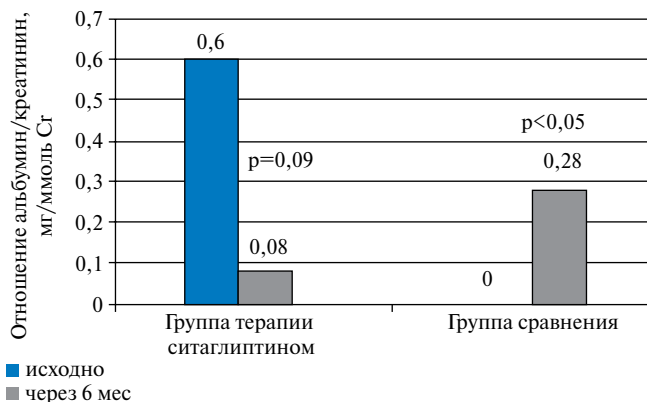


Рис. 3. Динамика соотношения альбумин/креатинин на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах.

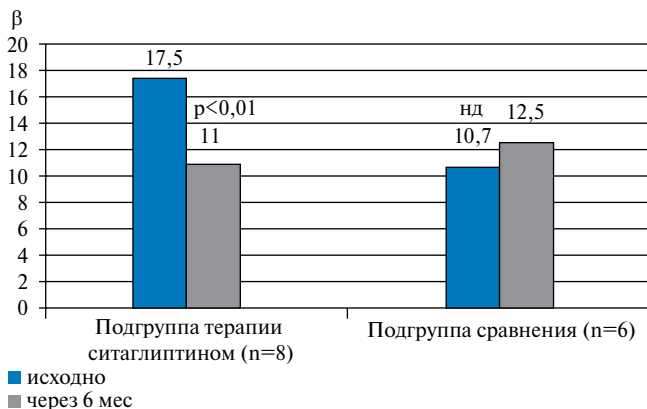


Рис. 4. Динамика индекса жесткости β плечевой артерии на фоне сахароснижающей терапии у больных, достигших компенсации СД-2.

Результаты

Исходно группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, наличию ИБС, по продолжительности СД-2, уровню АД, измеренному на плечевой артерии, и уровню HbA_{1c} (табл. 1).

Группы были сопоставимы по получаемой терапии ССЗ, включающей приём статинов, ИАПФ (или БРА), β-блокаторов, антагонистов кальция, нитратов, диуре-

тиков и аспирина (при наличии показаний). Группы пациентов были сопоставимы по терапии сахароснижающими препаратами — метформином, ПСМ и пролонгированными формами инсулина (за исключением ситаглиптина) как исходно, так и к моменту заключительного визита. Различий между группами по дозе метформина, принимаемой пациентами, не отмечалось как исходно, так и на момент окончания исследования; медианы изменения дозы метформина (Δ) составили 400 мг и 500 мг, соответственно, ($p=0,90$).

В обеих группах пациентов на фоне проводимой ССТ отмечалось снижение уровня HbA_{1c}. Через 3 мес в первой группе пациентов медиана уровня HbA_{1c} снизилась на 1 единицу (до 6,9%, $p < 0,001$), а во второй группе — на 0,5 единицы (до 7,0%, $p < 0,01$). Через 6 месяцев наблюдения в обеих группах пациентов сохранялось достигнутое снижение HbA_{1c}: в первой группе — 7,0%, во второй группе — 7,3% ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно) (табл. 2, рис. 2). При сравнении двух групп по уровню HbA_{1c} как до, так и после лечения, группы достоверно не отличались ($p=0,62$ / $p=0,54$) (табл. 2, рис. 2).

К моменту окончания периода наблюдения (на визите 6 мес.) была достигнута компенсация СД-2 (достижение целевого уровня HbA_{1c} $< 7,0\%$) у 8 больных из группы терапии ситаглиптином и у 6 пациентов из группы сравнения ($p=0,45$).

Значимых изменений индекса массы тела и уровня АД за период наблюдения не отмечено ни в одной из групп исследования (табл. 2).

В группе ССТ с применением ситаглиптина наблюдалось увеличение уровня холестерина ЛПВП на 8,3% ($p < 0,01$) (табл. 2). В группе сравнения достоверной динамики по показателям липидного обмена не наблюдалось (табл. 2).

По показателям фильтрационной функции почек (креатинин, клиренс креатинина) динамики в обеих группах не отмечено (табл. 2). В группе терапии ситаглиптином значение медианы показателя микроальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин) уменьшилось на фоне лечения в 7,5 раз, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,09$). В группе сравнения, напротив, отмечено некоторое увеличение этого показателя за период наблюдения — на 0,28 единиц ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3).

Динамики по показателям почечного кровотока (РИ и ПИ) в исследуемых группах не отмечено (табл. 2).

По показателям жесткости аорты (СПВкф), общей сонной и плечевой артерий за период наблюдения динамики в группах исследования в целом не наблюдалось (табл. 2).

Дополнительно были проанализированы изучаемые показатели среди пациентов, достигших компенсации СД-2 (HbA_{1c} $< 7\%$) на фоне проводимой ССТ ($n=8/6$ человек).

У больных, достигших компенсации диабета на фоне ССТ с применением ситаглиптина, отмечено уменьшение индекса жёсткости β плечевой артерии (мышечный тип) на 37% от исходного уровня ($p<0,01$) (рис. 4).

С учётом полученных данных, дополнительно была проанализирована динамика уровня HbA_{1c} . Уровень HbA_{1c} у больных из группы терапии ситаглиптином, достигших компенсации, снизился на 16% от исходного, а у больных из группы сравнения динамика была менее выраженной — на 8% (рис. 5).

Обсуждение

В обеих группах больных проводилась коррекция сахароснижающей терапии с использованием метформина и ПСМ, пациенты основной группы дополнительно принимали ситаглиптин.

Улучшение показателей углеводного обмена наблюдалось в обеих группах пациентов: в группе терапии ситаглиптином HbA_{1c} снизился на 0,9 единиц (%) ($p<0,01$), а в группе сравнения — на 0,2 единицы (%) ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем, что согласуется с данными литературы о снижении уровня HbA_{1c} на 0,5–1 единицу при терапии ингибиторами ДПП-4 [14]. В группе терапии ситаглиптином отмечено увеличение уровня ЛПВП на 8,3% ($p<0,01$). Доза метформина в обеих группах была увеличена в равной степени ($p=0,90$), что не позволяет связать увеличение уровня ЛПВП с влиянием метформина [15]. Положительное влияние на липидный спектр препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 выявлено и в работе Matikainen N. и др., в которой уменьшение постпрандиальных уровней холестерина и триглицеридов отмечено на терапии вилдаглиптином [16].

В нашем исследовании изучались показатели жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов на фоне коррекции сахароснижающей терапии (исходно и через 6 мес. наблюдения). Оценивались также показатели функции почек и почечного кровотока с учётом влияния жёсткости артерий (особенно жёсткости аорты) и связанной с этим повышенной пульсационности кровотока на микроциркуляторное русло органов мишеней, в том числе почек.

За период наблюдения динамики по показателям жёсткости артерий в группе терапии ситаглиптином ($n=15$) и группе сравнения ($n=15$) не отмечено. И только в подгруппе пациентов, достигших компенсации СД-2, на фоне ССТ с применением ситаглиптина, отмечено достоверное уменьшение показателя локальной жёсткости плечевой артерии (β Пла) на 37% ($p<0,01$). Тогда как в подгруппе пациентов, достигших компенсации на фоне терапии, не включающей ситаглиптин, динамики показателей жёсткости артерий не отмечено.

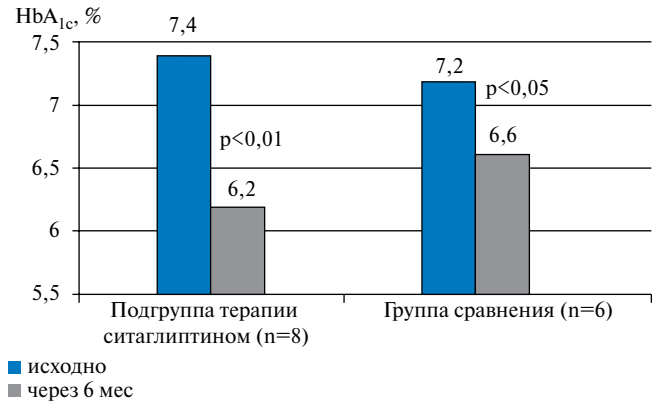


Рис. 5. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне сахароснижающей терапии среди больных, достигших компенсации СД-2 в группах сравнения.

Обращает на себя внимание то, что исходно среди пациентов первой подгруппы отмечались более высокие показатели жёсткости плечевой артерии: индекс β Пла был выше на 39% по сравнению с пациентами другой подгруппы. Возможно, это связано с большей длительностью заболевания СД-2 у пациентов этой подгруппы: 5 (3,5–9,5) лет против 3,5 (2–8) лет. Однако, эти различия не были статистически значимыми ($p=0,57$). Кроме того, дополнительный поквартильный анализ показал, что у пациентов первой подгруппы с более высокими значениями HbA_{1c} ($>8\%$) отмечались и самые высокие значения индекса β Пла: 35,85 и 32,85, тогда как среди пациентов второй подгруппы исходно не было больных с уровнем $HbA_{1c} >8\%$, что может объяснять и более низкие показатели жёсткости артерий мышечного типа в этой подгруппе. В свою очередь, динамика показателей жёсткости плечевой артерии у больных, достигших компенсации СД-2 на фоне ССТ с применением ситаглиптина, может быть связана с более выраженным снижением уровня HbA_{1c} : в первой подгруппе уровень HbA_{1c} снизился на 16%, тогда как во второй подгруппе — на 8% от исходного.

Динамики показателей жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типа (аорта, общая сонная артерия) за период наблюдения не отмечалось, в том числе и у больных, достигших компенсации СД-2. По-видимому, полученные результаты объясняются тем, что жёсткость артерий мышечного типа в значительной степени определяется функциональной составляющей, связанной с сосудистым тонусом, и может быстрее реагировать на изменения метаболических показателей.

Результаты нашего исследования не позволяют связать снижение жёсткости ПА со специфическим влиянием терапии ситаглиптином. Вероятнее всего, динамика показателей жёсткости плечевой артерии у пациентов, достигших компенсации СД-2 на фоне терапии с применением ситаглиптина, объясняется

более выраженной динамикой показателей углеводного обмена на фоне лечения в этой подгруппе пациентов. Однако нельзя исключить возможное влияние ещё неизученных эффектов ситаглиптина, связанных с увеличением уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Уменьшение жёсткости плечевой артерии может быть связано со снижением инсулинорезистентности, уменьшением активности окислительного стресса, процессов воспаления и фиброза на фоне компенсации диабета [17-19]. Как известно, ситаглиптин, а также саксаглиптин и вилдаглиптин улучшают функцию эндотелия благодаря восстановлению биодоступности NO [20, 21], что может вносить позитивный вклад в изменение функционального компонента формирования жёсткости артерий, особенно мышечного типа.

Важнейшими детерминантами жёсткости аорты являются гемодинамический фактор, связанный с уровнем АД, и структурный компонент, связанный с развитием фиброзных изменений сосудистой стенки, которые, в свою очередь, ассоциируются с возрастом, наличием ССЗ и эндокринными нарушениями (гипотиреоз, СД-2) [22, 23]. Общая сонная артерия (ОСА) — сосуд мышечно-эластического типа — занимает промежуточное положение. В формировании жёсткости ОСА участвует как структурный (преимущественно), так и функциональный компоненты. Уменьшение показателей жёсткости аорты (СПВ) закономерно наблюдается при изменении уровня АД. Однако в нашем исследовании значимых изменений уровня АД за период наблюдения не отмечалось, так как уже при включении в исследование больные находились на гипотензивной терапии.

Таким образом, отсутствие динамики показателей жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типа (аорта и ОСА) на фоне компенсации СД-2 можно объяснить тем, что изменение структурного компонента жёсткости указанных артерий (особенно аорты), связанного с фиброзными изменениями сосудистой стенки, требует более длительного времени лечения и наблюдения. Так, в ADDITION-Denmark study среди общей популяции больных, большая часть из которых имели ИБС и СД-2, было отмечено уменьшение жёсткости аорты по показателю СПВкф через 6 лет интенсивного мультифакторного лечения по сравнению с рутинным лечением [24]. Возможно у больных СД-2 без ССЗ (атеросклероз, ИБС и ГБ) период, в течение которого можно ожидать динамики показателей жёсткости аорты, может быть менее продолжительным.

В нашем исследовании в обеих группах (n=15/15 человек) не выявлено динамики показателей почечного кровотока (пульсационный и резистивный индексы), что также может быть связано с недостаточно продолжительным периодом наблюдения.

У больных, принимавших ситаглиптин, отмечено уменьшение медианы альбуминурии в 7,5 раз, хотя динамика показателя альбуминурии в этой группе не достигла статистически значимого уровня ($p=0,09$). В то же время, в группе сравнения отмечено некоторое увеличение медианы альбуминурии (на 0,28 единиц, $p<0,05$). Количество больных с микроальбуминурией (согласно диагностическим критериям International Diabetes Federation [10]) за время наблюдения в группе терапии ситаглиптином не изменилось (1 пациент), тогда как в группе сравнения возросло с 3 до 5 пациентов. Полученные результаты могут быть связаны с более выраженной динамикой показателей углеводного обмена в группе терапии ситаглиптином: уровень HbA_{1c} снизился на 12% от исходного, тогда как в группе сравнения — на 3% от исходного. Таким образом, результаты, полученные в группе сравнения, могут отражать прогрессирование альбуминурии за время наблюдения на фоне недостаточной компенсации углеводного обмена. В работе Hattori S. также имеются данные о достоверном снижении МАУ на терапии ситаглиптином в течение 6 мес, что может быть как следствием уменьшения гликемии и процессов воспаления, так и ещё неизученных дополнительных эффектов, связанных с увеличением уровня ГПП-1 [25]. Результаты исследования не позволяют связать динамику МАУ в группах сравнения с изменением жёсткости артерий и пульсационности гемодинамики, так как динамика жёсткости сосудистой стенки и показателей почечного кровотока за период наблюдения по группам исследования в целом не наблюдалось. Динамика уровня МАУ в течение 6 мес. периода наблюдения может быть связана с интенсивностью воздействия гипергликемии непосредственно на клубочковый аппарат почек.

Заключение

У больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с СД-2, получающих гипотензивную, антиангинальную и липидснижающую терапию, на фоне коррекции сахароснижающей терапии динамики показателей жёсткости аорты, общей сонной артерии и показателей почечного кровотока в течение 6 мес. наблюдения отмечено не было.

На фоне сахароснижающей терапии с применением ингибитора ДПП-4 (ситаглиптина) в течение 6 мес. при условии достижения компенсации СД-2 ($HbA_{1c}<7\%$), наблюдалось уменьшение жёсткости плечевой артерии (сосуд мышечного типа).

Благодарности. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГБУ РКНПК МЗ РФ.

Литература

1. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; (106): 2085-90.
2. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, et al. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2009; 205(2): 472-476. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.
3. Della-Morte D, Ricordi C, Guadagni F, et al. Measurement of subclinical carotid atherosclerosis may help in predicting risk for stroke in patients with diabetes. *Metab Brain Dis* 2013; 28(3): 337-339. DOI: 10.1007/s11011-013-9385-3.
4. Oskola EV, Shubina AT, Zairova AR, et al. Elastic properties of the vessels, the indicators of renal function and renal blood flow in patients with coronary heart disease, hypertension and related type 2 diabetes. *Saharnyj diabet* 2014; (3): 96-106. doi: 10.14341/DM2014396-106. Russian (Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р. и др. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2014; (3): 96-106. doi: 10.14341/DM2014396-106).
5. Milovanceva-Popovska M, Dzikova S. Progression of diabetic nephropathy: value of intrarenal resistive index (RI). *Prilozi* 2007; 28(1): 69-79.
6. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, et al. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int. J. Nephrol* 2012; Article ID139565. doi: 10.1155/2012/139565.
7. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am CollCardiol* 2012; 59(3): 265-76.
8. Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, et al. Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol. Res* 2011; 63(5): 383-8. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.003.
9. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 2012; 340(2): 248-255. doi: 10.1124/jpet.111.186866.
10. International Diabetes Federation. Chapter 14: Kidney damage. Global Guideline for Type 2 Diabetes 2005; 54-58. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/GGT2D%2014%20Kidney%20damage.pdf>.
11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; (27): 2588-605.
12. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994; (23): 878-83.
13. Puttermans T, Nemery C. Diabetes: the use of color Doppler Sonography for the assessment to vascular complications. *Eur J Ultrasound* 1998; 7(1): 15-22.
14. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. The consensus of the Board to the Russian Association of Endocrinologists (RAE) for the initiation and intensification of hypoglycemic therapy of type 2 diabetes. *Saharnyj diabet* 2011; 4: 6-17. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа. *Сахарный диабет* 2011; 4: 6-17).
15. Shubina AT, Demidova IJu, Chernova NA, et al. Metabolic Syndrome X: the possibility of using metformin. *Russkij medicinskij zhurnal* 2001; 9 (2): 77-81. Russian (Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Чернова Н.А. и др. Метаболический синдром X: возможности применения метформина. *Русский медицинский журнал* 2001; 9 (2): 77-81).
16. Matikainen N, Taskinen MR. The effect of vildagliptin therapy on atherogenic postprandial remnant particles and LDL particle size in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med* 2012; 30 (6): 756-7. doi: 10.1111/dme.12094.
17. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(7): 1178-82.
18. Araki T, Emoto M, Teramura M, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin. *Metabolism* 2006; 55(8): 996-1001.
19. Nagayama D, Saiki A, Endo K, et al. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract* 2010;64(13):1796-1801. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02399.x.
20. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats. *J. Atheroscler. Thromb* 2011; 18(9): 774-83.
21. Liu L, Liu J, Wong WT, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension* 2012; 60(3): 833-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195115.
22. Andreevskaja MV, Rogoz AN, Saidova MA, et al. Determination of the pulse wave velocity in the aorta using duplex ultrasonography. *Kardiologicheskij vestnik* 2014; 3: 75-83. Russian (Андреевская М.В., Рогоза А.Н., Саидова М.А. и др. Определение скорости пульсовой волны в аорте с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиологический вестник* 2014; 3: 75-83).
23. Rjabceva OJu, Orlova JaA, Blankova ZN, et al. The state of the vascular wall in postmenopausal women with hypothyroidism and hypertension. *Terapevticheskij arhiv* 2013; 10: 64-9. Russian (Рябцева О.Ю., Орлова Я.А., Бланкова З.Н. и др. Состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертензией. *Терапевтический архив* 2013; 10: 64-9).
24. Johansen NB, Charles M, Vistisen D, et al. Effect of intensive multifactorial treatment compared with routine care on aortic stiffness and central blood pressure among individuals with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2207-14. doi: 10.2337/dc12-0176.
25. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2011; 58(1): 69-73.

СВЯЗЬ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

Шафранская К.С.¹, Зыков М.В.¹, Кашталап В.В.^{1,2}, Кузьмина О.К.², Быкова И.С.¹, Каретникова В.Н.^{1,2}, Сумин А.Н.¹, Иванов С.В.¹, Барбараш О.Л.^{1,2}

Цель. Оценка частоты выявления гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза (от 30% и более), почечной дисфункции и их влияния на исходы госпитального периода у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ).

Материал и методы. Проанализировано течение периоперационного периода 720 пациентов, подвергшихся КШ в период 2011-2012гг. Всем пациентам перед проведением КШ выполнялось цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей для выявления признаков мультифокального атеросклероза (МФА), определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови за сутки до операции и на 7-е сутки после КШ, рассчитывали СКФ по формуле MDRD. Оценивалась частота развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства (инфаркта миокарда, инсульта, острой почечной недостаточности, ремедиастинотомии, смерти) в госпитальном периоде.

Результаты. Частота распространенности гемодинамически незначимого МФА (от 30% и более) у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ, составила 48%. Почечная дисфункция (ПД), определяемая по снижению СКФ <60 мл/мин/1,73 м², развилась у 16% пациентов, подвергшихся КШ. Сочетание МФА и ПД составило 21,3%. Установлено, что у четверти пациентов, подвергшихся КШ, развился неблагоприятный госпитальный исход, который достоверно чаще развивался среди пациентов только с почечной дисфункцией: в 37,9% случаев против 22,3% (p=0,03). Не выявлено достоверных различий по частоте развития неблагоприятного исхода среди пациентов только с МФА. Сочетание МФА и ПД ассоциировалось с большей частотой развития неблагоприятного исхода КШ у пациентов с ИБС: в 39,7% случаев против 23,8% (p=0,006).

Заключение. Выявлена высокая распространенность МФА и ПД (21,3%) у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ. Сочетание МФА и ПД ассоциируется с развитием неблагоприятного исхода КШ. Установлено, что именно эта группа пациентов характеризуется наибольшим числом ранних осложнений КШ. При этом больший эффект в формирование неблагоприятного раннего исхода КШ оказывает ПД, однако четко разделить степень прогностического влияния МФА и ПД не представляется возможным из-за наличия общих патофизиологических механизмов формирования этих состояний и достаточно сложных механизмов взаимного отягощения.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 72–81
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-72-81

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, почечная дисфункция, коронарное шунтирование, прогноз.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАН, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, Кемерово, Россия.

Шафранская К.С.* — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Зыков М.В. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В.В. — к.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кузьмина О.К. — клинический ординатор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Быкова И.С. — аспирант, Каретникова В.Н. — заведующая лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Сумин А.Н. — д.м.н., профессор, Иванов С.В. — д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, директор института, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kssh_83@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, КИМ — комплекс интима-медиа, ККр — клиренс креатинина, ККТ — комбинированная конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, МФА — мультифокальный атеросклероз, ПД — почечная дисфункция, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКА — экстракраниальные артерии, MDRD — Modification of Diet in Renal Disease, REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health, SAVE — Survival and Ventricular Enlargement, SOLVD — Studies of Left Ventricular Dysfunction, TRACE — TRAndolapril Cardiac Evaluation, VALIANT — Valsartan in Acute Myocardial Infarction.

Рукопись получена 16.04.2014

Рецензия получена 23.04.2014

Принята к публикации 30.04.2014

RELATIONSHIP OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS AND RENAL DYSFUNCTION WITH IN-HOSPITAL COMPLICATIONS AFTER CORONARY BYPASS OPERATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Shafranskaya K.S.¹, Zykov M.V.¹, Kashtalap V.V.^{1,2}, Kuzmina O.K.², Bykova I.S.¹, Karetnikova V.N.^{1,2}, Sumin A.N.¹, Ivanov S.V.¹, Barbarash O.L.^{1,2}

Aim. To assess the occurrence of hemodynamically non-significant multifocal atherosclerosis (from 30% and more), renal dysfunction and their influence on the outcomes of in-hospital period of patients underwent coronary bypass surgery (CABG).

Material and methods. The perioperative period of 720 patients analyzed, who were operated in 2011-2012 y. Before CABG all patients were assessed by colored duplex scanning of extracranial arteries and arteries of lower extremities to reveal the signs of multifocal atherosclerosis (MFA), also the creatinine concentration was measured in 1 day before and 7 days after CABG, and GFR was calculated by MDRD equation. The prevalence of worse outcomes was assessed after the operation

(myocardial infarction, stroke, acute renal failure, remediastinotomy, death) during in-hospital period.

Results. The prevalence of hemodynamically non-significant MFA (30% and more) in patients with CHD after CABG was 48%. Renal dysfunction (RD), by a decrease of GFR <60 ml/min/1,73 m², developed in 16% of patients underwent CABG. Concomitance of MFA and RD was 21,3%. It was found that in a quarter of patients after CABG there was an adverse outcome that was more prevalent among only those with RD: in 37,9% vs. 22,3% (p=0,03). There were no significant differences found by the prevalence of an adverse outcome in patients only with MFA. Concomitance of MFA and RD was associated with

higher chance of adverse outcome in CABG with CHD: in 39,7% cases vs. 23,8% ($p=0,006$).

Conclusion. The high prevalence of MFA and RD (21,3%) was revealed in CHD patients, underwent CABG. Concomitance of MFA and RD is associated with the development of adverse outcome in CABG. It is stated that this exact group of patients is characterized by the highest amount of earlier CABG complications. The main influence on this is of RD, however it is not possible to definitely distinguish the grade of prognostic value of MFA and RD due to common pathophysiological factors of the development of both and quite complicated mechanisms of their influence and worsening.

Прогресс в коронарной хирургии позволяет в настоящее время успешно выполнять хирургическое лечение пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) разных возрастных групп с высоким операционным риском [1]. Тем не менее, частота развития почечной дисфункции (ПД) после коронарного шунтирования (КШ) составляет около 30% и является причиной госпитальной летальности и продленной госпитализации [2].

Результаты крупных эпидемиологических исследований (NHANES III, Okinawa Study и др.) последних десятилетий показали высокую распространенность нарушения функций почек в общей популяции (10–20%) [3], что сопоставимо с частотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как социально значимые, бронхиальной астмой, ИБС и другими. При этом лишь около ¼ лиц со сниженными скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренсом креатинина (ККр) информированы о наличии у них хронической болезни почек (ХБП) [3]. Снижение скорости клубочковой фильтрации рассматривается в настоящее время в качестве одного из значимых маркеров неблагоприятного прогноза ряда неинфекционных заболеваний, прежде всего — сердечно-сосудистых (ССЗ), что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [4].

С другой стороны, в мире непрерывно увеличивается число заболеваний, в основе развития которых лежит атеросклеротическое поражение различных артериальных бассейнов. Мультифокальный атеросклероз (МФА) остается значимой проблемой, лимитирующей, наряду с ПД, эффективность результатов КШ [5]. Выявление периферического атеросклероза во многом зависит от метода диагностики, однако, по данным проведенных исследований, распространенность периферического атеросклероза среди взрослого населения составляет от 13,5% [5] до 94% [6]. Ранее нами показано, что учет гемодинамически незначимых стенозов некоронарной локализации (экстракраниальных артерий (ЭКА) и/или артерий нижних конечностей (АНК) от 30% и выше у пациентов с ИБС может быть полезным в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов как в госпитальном, так и в отдаленном периодах у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию [7].

Недавние исследования установили наличие тесной связи между патологическими изменениями

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 72–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-72-81>

Key words: multifocal atherosclerosis, renal dysfunction, coronary bypass grafting, prognosis.

¹FSBI Scientific-Research Institute for the Complex Problems of Cardiovascular Diseases of SD RAMS, Kemerovo; ²SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy of the Healthcare Ministry, Kemerovo, Russia.

в сердце, сосудах и почках, а также подтвердили, что они обусловлены одинаковыми факторами риска: артериальной гипертензией (АГ), гипергликемией, дислипидемией и ожирением (Hillege et al., 2002, Anavekar et al., 2004; Stam et al., 2006). Механические и химические повреждения, обусловленные перечисленными факторами риска, ускоряют прогрессирование сосудистых изменений, начальными проявлениями которых являются эндотелиальная дисфункция и атеросклероз [8]. Многие признают, что одним из важнейших маркеров эндотелиальной дисфункции, играющей ключевую роль в атерогенезе, является показатель толщины комплекса интимы-меди (КИМ) стенки сосуда [9]. Таким образом, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мероприятий у пациентов с хронической ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию [10]. Вероятно, выявление доклинических форм и мультифокального атеросклероза (МФА), и ПД у пациентов с ИБС может улучшить существующие подходы к риск-стратификации пациентов перед планируемым коронарным шунтированием. Целью настоящего исследования явилась оценка частоты выявления гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза (от 30% и более), почечной дисфункции и их влияния на исходы госпитального периода у пациентов, подвергшихся КШ.

Материал и методы

В рамках регистрового исследования проанализировано течение периоперационного периода 720 пациентов (577 мужчин и 143 женщин), подвергшихся КШ в ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН в период с марта 2011 года по апрель 2012г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол регистрового исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Возраст пациентов составил от 33 до 78 (средний возраст — 59 ± 5) лет. Всем пациентам перед проведением КШ выполнялось цветное дуплексное сканирование (ЦДС) ЭКА и АНК для выявления признаков МФА: определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови за сутки до операции и на 7-е сутки после КШ, рассчитывали СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), а также определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE. Критериями МФА считали наличие стенозов экстра-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

Показатели	Значения n(%)
Мужчины	577 (80,1%)
Медиана возраста, лет	59,0 (54,0-64,0)
Артериальная гипертензия	636 (88,3%)
Дислипидемия	347 (48,2%)
Курение	249 (34,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	61 (8,5%)
Инсульт в анамнезе	57 (7,9%)
Функциональный класс стенокардии	
I	22 (3,0%)
II	238 (33,0%)
III	280 (38,8%)
IV	15 (2,0%)
Нестабильная стенокардия	58 (8,0%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности	
I	27 (3,75%)
II	462 (64,1%)
III	184 (25,5%)
IV	10 (1,4%)
Желудочковые нарушения ритма	100 (13,8%)
Наджелудочковые нарушения ритма	66 (9,1%)
Сахарный диабет 2-го типа	126 (17,5%)
Поражение артерий нижних конечностей	
<50%	217 (30,1%)
>50%	170 (23,6%)
Поражение экстракраниальных артерий	
<50%	232 (32,2%)
>50%	172 (23,8%)
Морфологические изменения почек	309 (42,9%)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² до операции	116 (16,1%)

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

краниальных и/или артерий нижних конечностей от 30% и выше [13].

Под хронической болезнью почек понимали наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение трех и более месяцев: морфологических изменений структуры почечной ткани, выявленные с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) (аномалий развития, гидронефроза, кист, наличия камней в почках); альбуминурии/протеинурии; стойких изменений осадка мочи (эритроцитурии, цилиндринурии, лейкоцитурии); стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² [14].

В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов.

Большинство пациентов — 691 (96,0%) до операции принимали бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 703 пациента (97,6%), антагонисты кальция — 655 (91,0%), нитраты пролонгированного действия — 259 (36,0%). Только 195 (27,0%) больных принимали ста-

тины. Антиагреганты принимали 720 (100%) пациентов, однако за 7 суток до операции они отменялись, и пациентам с высоким функциональным классом стенокардии назначали низкомолекулярный гепарин.

Большинству пациентов (669, 93,0%) операция коронарного шунтирования выполнялась в плановом порядке. У 24 (3,3%) пациентов реваскуляризация выполнялась по срочным показаниям (без выписки из стационара после проведения коронароангиографии), у них выявлено субтотальное поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в сочетании с субтотальным стенозом и/или окклюзией ПКА или ПНА, или огибающей артерии (ОА). Экстренное КШ выполнено 3 (0,4%) пациентам по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. В одном случае выполнено спасительное КШ пациенту с кардиогенным шоком.

На 10-12-е сутки после операции оценивали развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерти, ИМ, гемодинамически значимых пароксизмальных нарушений ритма, инсульта, транзиторной ишемической атаки, острого повреждения почек или прогрессирования почечной недостаточности, энцефалопатии, прогрессирования ишемии нижних конечностей, выполнения ремедиастинотомии по поводу кровотечения), а также внекардиальных осложнений — желудочно-кишечных (панкреонекроза, кишечной непроходимости, острого холецистита), неотложных операций на других органах (ушивания язвенного дефекта желудка, операций на периферических артериях), гнойно-септических медиастинитов, уретритов, сепсиса. Наличие хотя бы одного из перечисленных событий относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода.

Исследуемая группа пациентов соответствовала нормальному распределению. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS версии 16.0 (США). Для анализа различий частот использовался критерий χ^2 Пирсона. Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом (OR $\pm$ 95% CL) проводился при выборе соответствующей опции в программе. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-го и 75-го процентилей) и средней величины. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более — с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп путем использования теста Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся КШ

	Без МФА N=378 (52%)	МФА N=342 (48%)	p
Мужчины	301 (79,6%)	276 (80,7%)	0,7
Средний возраст, медиана	57,0 (53,0-63,0)	61,0 (55,0-66,0)	0,00
Артериальная гипертензия	322 (85,2%)	314 (91,8%)	0,008
Дислипидемия	185 (48,9%)	162 (47,37%)	0,6
Индекс массы тела, кг/м ² , медиана	28,6 (25,6-31,6)	27,7 (24,8-30,8)	0,03
Курение	123 (32,5%)	126 (36,84%)	0,2
Инфаркт миокарда в анамнезе	23 (6,08%)	38 (11,1%)	0,01
III-IV функциональный класс стенокардии	149 (39,4%)	146 (42,6%)	0,3
Нестабильная стенокардия	22 (5,8%)	36 (10,5%)	0,02
III функциональный класс хронической сердечной недостаточности	93 (25,2%)	91 (27,2%)	0,4
Инсульт в анамнезе	17 (4,5%)	40 (11,7%)	0,0004
Нарушения ритма	79 (20,8%)	87 (25,4%)	0,1
желудочковые	48 (12,7%)	52 (15,2%)	0,2
наджелудочковые	31 (8,2%)	35 (10,2%)	0,4
Морфологические изменения почек	151 (39,9%)	158 (46,2%)	0,09
Сахарный диабет 2-го типа	66 (17,4%)	60 (17,5%)	0,9
Коронарное шунтирование в анамнезе	3 (0,8%)	3 (0,8%)	0,1
ЧКВ в анамнезе	25 (6,6%)	40 (11,7%)	0,01
КЭЭ в анамнезе	6 (1,6%)	12 (3,5%)	0,1
Поражение артерий нижних конечностей	0	217 (63,4%)	-
<50%		170 (49,7%)	
>50%		47 (13,7%)	
Поражение экстракраниальных артерий	0	232 (67,8%)	-
<50%	0	172 (50,3%)	
>50%	0	60 (17,5%)	
Медиана фракции выброса,%	59,0 (50,0-64,0)	60,0 (50,0-64,0)	0,2
Медиана концентрации креатинина крови до операции, мкмоль/л	82,0 (68,5-98,0)	88,5 (74,5-104,0)	0,0005
Медиана СКФ до операции, мл/мин/1,73 м ²	83,9 (68,7-101,7)	76,1 (61,9-96,7)	0,0000
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	43 (11,3%)	73 (21,3%)	0,0003

Сокращения: КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3

Операционные характеристики пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от наличия МФА

Показатели	Без МФА n=378 (52%)	МФА n=342 (48%)	p
Плановое КШ	367 (97,0%)	325 (95,0%)	0,72
Срочное КШ	11 (2,9%)	13 (3,9%)	0,9
Экстренное КШ	1 (0,27%)	2 (0,6%)	0,8
Спасительное КШ	1 (0,27%)	0	-
Искусственное кровообращение	56 (14,8%)	33 (9,6%)	0,04
Средняя длительность искусственного кровообращения, мин	97,9±35,2	102,5±33,1	0,01
Медиана количества шунтов	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,002
Полная реваскуляризация	347 (91,7%)	314 (91,8%)	0,9
Средний балл по EuroSCORE	2,7±1,7	3,6±1,9	0,0000

Сокращение: КШ — коронарное шунтирование.

Результаты

По данным ЦДС некоронарных бассейнов наличие признаков мультифокального атеросклероза с учетом стенозов от 30% и более определено у 342

(48%) пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Так, пациенты с МФА чаще имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), меньшую массу тела, инфаркт миокарда, инсульт, неста-

Таблица 4

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов,
подвергшихся КШ, в зависимости от предоперационного уровня СКФ**

	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² n=604 (84%)	СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м ² n=116 (16%)	p
Мужчины	467 (77,3%)	109 (94,0%)	0,09
Средний возраст	59,3 (33,0-81)	58,5 (33,0-76,0)	0,07
Артериальная гипертензия	525 (86,9%)	110 (94,8%)	0,3
Дислипидемия	293 (48,5%)	53 (45,6%)	0,1
Индекс массы тела, кг/м ² , медиана	27,9 (25,1-31,2)	28,4 (25,2-31,14)	0,5
Курение	206 (34,1%)	51 (44,0%)	0,1
ИМ в анамнезе	46 (7,6%)	15 (13,0%)	0,1
III-IV ФК стенокардии	246 (40,7%)	48 (41,3%)	0,4
Нестабильная стенокардия	50 (8,2%)	8 (6,8%)	0,4
III ФК ХСН	155 (25,6%)	28 (24,1%)	0,3
Инсульт в анамнезе	48 (7,9%)	9 (7,7%)	0,8
Нарушения ритма желудочковые	83 (13,7%)	17 (14,6%)	0,8
наджелудочковые	52 (8,6%)	14 (12,0%)	0,4
Морфологические изменения почек	243 (40,2%)	65 (56,0%)	0,03
Сахарный диабет 2-го типа	106 (17,5%)	20 (17,2%)	0,5
КШ в анамнезе	5 (0,8%)	1 (0,8%)	0,9
ЧКВ	54 (8,9%)	11 (9,4%)	0,8
Каротидная эндоартерэктомия	15 (2,4%)	3 (2,5%)	0,8
Поражение АНК	178 (29,4%)	39 (33,6%)	0,9
<50%	155 (25,6%)	15 (12,9%)	0,003
>50%	23 (3,8%)	24 (20,6%)	0,000
Поражение ЭКА	192 (31,7%)	40 (34,4%)	0,8
<50%	147 (24,3%)	25 (21,5%)	0,3
>50%	45 (7,4%)	15 (13,0%)	0,2
Медиана фракции выброса, %	60,0 (50,0-64,0)	60,0 (49,0-64,0)	0,5
Медиана концентрации креатинина крови до операции, мкмоль/л	80,5 (79,1-81,8)	131,6 (124,8-138,8)	0,0001
Медиана СКФ до операции, мл/мин/1,73 м ²	91,6 (89,6-93,6)	48,9 (47,2-50,6)	0,0001

Сокращения: АНК — артерии нижних конечностей, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКА — экстракраниальные артерии.

бильную стенокардию, предшествующее чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты с МФА имели более высокие концентрации креатинина в сыворотке крови до операции и ниже СКФ по сравнению с пациентами без МФА (табл. 2). Распространенность почечной дисфункции среди пациентов с МФА была достоверно выше и составила 21,3% по сравнению с пациентами без МФА — 11,3% (p=0,0003).

Средний балл по шкале EuroSCORE у пациентов с МФА был достоверно выше по сравнению с пациентами без МФА: $3,6 \pm 1,9$ против $2,7 \pm 1,7$ (p=0,0001). У пациентов с мультифокальным атеросклерозом медиана числа шунтов оказалась больше по сравнению с пациентами без МФА (p=0,002). Выявлены статистически значимые различия между пациентами с МФА и без МФА по частоте выполнения операций с искусственным кровообращением и длительности ИК (табл. 3).

По результатам лабораторных анализов у пациентов с МФА после операции концентрация креати-

нина была достоверно выше по сравнению с пациентами без МФА: 107,5 (96,0-120,0) против 102,0 (94,0-117,0) (p=0,05). Показатель СКФ, оцененный по формуле MDRD, после КШ составил у пациентов с МФА 62,1 (51,6-72,0) мл/мин/1,73 м², у пациентов без МФА — 64,8 (55,0-74,6) мл/мин/1,73 м² (p=0,06).

На основании расчета СКФ все пациенты были распределены на две группы: с наличием и отсутствием исходной — предоперационной — почечной дисфункции, которая определялась как снижение СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м². Такое снижение СКФ после коронарного шунтирования выявлено у 116 (16%) пациентов. Не было получено статистически значимых различий большинства показателей исходной оценки предоперационного статуса у пациентов двух групп (табл. 4). Однако пациенты со СКФ — менее 60 мл/мин/1,73 м² — чаще имели в анамнезе морфологические изменения почек по данным УЗИ. Кроме того, пациенты со сниженной СКФ чаще имели гемодинамически значимые

Таблица 5

**Операционные характеристики пациентов,
подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от исходной СКФ**

Показатели	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² n=604 (84%)	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² n=116 (16%)	p
Плановое КШ	565 (93,5%)	103 (88,7%)	0,72
Срочное КШ	20 (3,3%)	4 (3,4%)	-
Экстренное КШ	2 (0,3%)	1 (0,8%)	-
Спасительное КШ	1 (0,1%)	0	-
Искусственное кровообращение	515 (85,3%)	100 (86,2%)	0,63
Средняя длительность искусственного кровообращения, мин	99,5 (96,6-102,4)	103,8 (96,1-111,5)	0,67
Медиана количества шунтов	2 (2-3)	3 (2-3)	0,003
Полная реваскуляризация	543 (90,0%)	98 (84,4%)	0,13
Средний балл по EuroSCORE	3,1 (2,9-3,3)	3,9 (3,4-4,3)	p=0,0006

Сокращение: КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 6

Госпитальные исходы у больных с различной СКФ в зависимости от наличия или отсутствия МФА

	Пациенты без МФА		Пациенты с МФА		p
	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² n=335 1	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² n=43 2	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² n=269 3	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² n=73 4	
Средний возраст, лет	57,3 (56,4-58,1)	60,1 (58,2-62,1)	60,0 (59,1-60,9)	63,3 (61,5-65,1)	1-4=0,001
Неблагоприятный прогноз	71 (21,19%)	15 (34,88%)	64 (23,79%)	29 (39,73%)	1-2=0,04 3-4=0,006
Летальный исход	5 (1,49%)	0	2 (0,74%)	5 (6,85%)	1-2=0,41 3-4=0,001

Сокращения: МФА — мультифокальный атеросклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

стенозы артерий нижних конечностей по сравнению с пациентами с нормальной СКФ: 20,6% против 3,8% больных (p=0,000).

Средний балл по шкале EuroSCORE у пациентов со сниженной СКФ ($\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м²) был достоверно выше по сравнению с пациентами со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²: 3,9 (3,4-4,3) против 3,1 (2,9-3,3) (p=0,0006). У пациентов со сниженной СКФ медиана числа шунтов оказалась больше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ (p=0,003). В то же время не выявлено статистически значимых различий в частоте выполнения реваскуляризации с искусственным кровообращением, времени пережатия аорты в зависимости от наличия ПД (табл. 5).

По результатам лабораторных анализов, у пациентов со сниженной СКФ после операции медиана концентрации креатинина была достоверно выше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ: 119,5 (107,7-131,2) против 105,7 (103,7-107,8) мкмоль/л (p=0,001). Показатель СКФ, оцененный по формуле MDRD, после КШ составил у пациентов со сниженной СКФ 53,4 (50,1-59,7) мл/мин/1,73 м², у пациентов с нормальной СКФ — 68,8 (66,2-69,7) мл/мин/1,73 м² (p=0,001).

Таким образом, выявлена высокая распространенность мультифокального атеросклероза и почечной

дисфункции у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию. Кроме того, среди пациентов с МФА и сниженной СКФ чаще выявляются морфологические изменения почек и более высокие показатели концентрации креатинина в дооперационном и послеоперационном периоде.

При анализе госпитального периода у 179 (24,8%) пациентов зарегистрирован неблагоприятный госпитальный исход. Периоперационный ИМ развился у 5 (1,4%) пациентов с МФА и у 1 (0,2%) пациента без МФА (p=0,1); в группе с сохранной СКФ у 5 (0,8%) пациентов и у 1 (0,8%) пациента со сниженной СКФ (p=0,9). Инсульт развился у 3 (0,8%) больных без МФА и у 5 (1,4%) больных с МФА (p=0,6); у 7 (1,1%) пациентов в группе с нормальной СКФ и у 1 (0,8%) пациента в группе со сниженной СКФ (p=0,9). Острая почечная недостаточность зарегистрирована у 5 (1,3%) больных без МФА и у 14 (4,1%) больных с МФА (p=0,03); у 13 (2,1%) больных с нормальной СКФ и у 6 (5,2%) больных со сниженной СКФ (p=0,1). Ремедиастинотомия по поводу кровотечения чаще выполнялась среди пациентов с МФА по сравнению с пациентами без МФА: 9 (2,6%) против 6 (1,6%) больных (p=0,4); и у больных с нормальной СКФ по сравнению с пациентами со сниженной СКФ: 10 (1,6%) против 5 (4,3%) больных (p=0,06).

Таблица 7

**Госпитальные исходы у больных с различной СКФ
в зависимости от наличия или отсутствия МФА, уравненных по возрасту**

	Пациенты без МФА		Пациенты с МФА		p
	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² n=283 1	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² n=43 2	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² n=269 3	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² n=55 4	
Средний возраст, лет	59,7 (58,9-60,4)	60,1 (58,2-62,1)	60,0 (59,1-60,9)	60,3 (58,6-62,1)	1-4=0,21
Неблагоприятный прогноз	65 (22,96%)	15 (34,88%)	64 (23,79%)	22 (40,0%)	1-2=0,09 3-4=0,01 2-4=0,52 1-3=0,93 1-4=0,008
Летальный исход	5 (1,77%)	0	2 (0,74%)	5 (9,1%)	3-4=0,0001 1-4=0,003 1-3=0,28

Сокращения: МФА — мультифокальный атеросклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

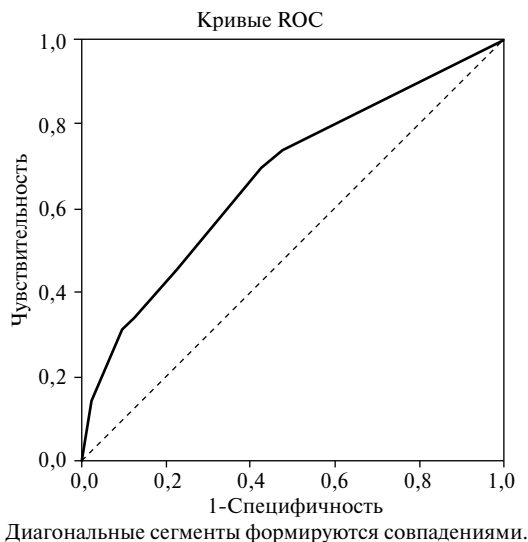


Рис. 1. Оценка риска развития неблагоприятного прогноза у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с помощью Рокс-кривой.

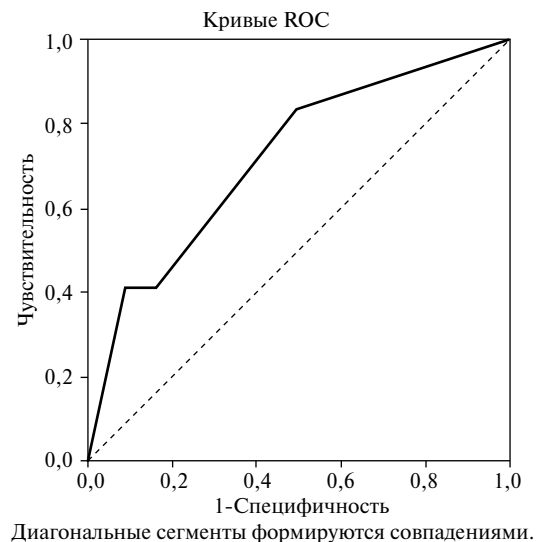


Рис. 2. Оценка риска развития летального исхода в период госпитализации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с помощью Рокс-кривой.

У пациентов с МФА частота развития неблагоприятного госпитального исхода составила 27,2%, у пациентов без МФА — 22,7% ($p=0,1$). При разделении пациентов в зависимости от наличия ПД неблагоприятный госпитальный исход зарегистрирован у 135 (22,3%) больных с нормальной СКФ и у 44 (37,9%) пациентов со сниженной СКФ ($p=0,03$). Учитывая фактор нарушения функций почек, среди пациентов с МФА и сниженной СКФ неблагоприятный исход зарегистрирован у 29 (39,7%) больных, в то время как среди пациентов с МФА и нормальной СКФ неблагоприятный исход зарегистрирован у 64 (23,8%) больных ($p=0,006$). Летальный исход среди пациентов с сохранной СКФ развился у 7 (1,1%) пациентов, со сниженной СКФ — у 5 (4,3%) пациентов ($p=0,01$) (табл. 6). Общий показатель госпитальной летальности пациентов, подвергшихся КШ, составил 1,7%.

После уравнивания групп по оцениваемым факторам риска, которые могли самостоятельно влиять на ранний прогноз КШ, путем исключения пациентов старше 70 лет в группе больных с МФА и сниженной СКФ и моложе 50 лет в группе без МФА и нормальной СКФ установлено, что у пациентов с МФА снижение СКФ влияло на развитие неблагоприятного прогноза (табл. 7). Следует отметить, что у пациентов без МФА и нарушения функций почек прогноз такой же, как у больных с МФА и также без нарушения функции почек. Вероятно, наличие субклинической почечной дисфункции оказывает более значимое влияние на формирование раннего неблагоприятного прогноза коронарного шунтирования, чем наличие гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза.

При проведении многофакторного анализа, куда включались все факторы, которые могли повлиять

на прогноз (возраст, АГ, перенесенные ИМ, инсульт, сниженная ФВ, нарушения ритма, ожирение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, СД, дислипидемия, курение, заболевания почек, экстракраниальные стенозы и стенозы артерий нижних конечностей, перенесенные операции КШ, каротидной эндактерэктомии, стентирования коронарных артерий, сниженная СКФ), в конечную модель оценки неблагоприятного прогноза включены наиболее существенные факторы риска — возраст старше 60 лет, наличие фибрилляции предсердий и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Значение площади под ROC-кривой составило 0,66 (0,62-0,71) (рис. 1). Мультифокальный атеросклероз не вошел в итоговую модель прогноза. Вероятно, он оказывает свое влияние посредством почечной дисфункции и других факторов риска.

При оценке риска развития смерти в период госпитализации установлено, что наиболее существенным был вклад таких факторов, как наличие заболеваний мочевыводящей системы и снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Значение площади под Roc-кривой составило 0,72 (0,57-0,81) (рис. 2).

Обсуждение

Общепринята точка зрения, что ХБП и гемодинамически значимые стенозы некоронарных бассейнов (МФА) относятся к факторам, осложняющим течение ИБС, влияющим на прогноз заболевания и затрудняющим выполнение эффективной коронарной реваскуляризации [11]. По результатам ряда крупномасштабных исследований, в том числе послуживших материалом для формирования одной из самых распространенных шкал оценки риска развития госпитальных осложнений КШ — EuroSCORE [7], периферический атеросклероз и почечная дисфункция являются достаточно распространенными феноменами у пациентов с ИБС и могут ухудшать ближайшие результаты коронарной реваскуляризации. Тем не менее, частота встречаемости сочетания этих состояний у пациентов с ИБС и вклад каждого из них в снижение эффективности КШ остаются в настоящее время актуальными темами для изучения.

Под термином “мультифокальный атеросклероз” в литературе подразумевают особую категорию пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов, обуславливающим тяжесть заболевания, затрудняющим выбор оптимальной лечебной тактики, ставящим под сомнение оптимистичность прогноза [12]. По данным регистра REACH у 26,2% пациентов с ИБС и ишемической болезнью мозга, а также атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей симптомы атеротромбоза имеются более чем в одном сосудистом бассейне, а у 2% больных клинические симптомы поражения имеются во всех

3 бассейнах. По данным российских авторов, частота выявления МФА варьирует от 45 до 95% [5, 11]. Результаты регистра REACH показали, что частота развития комбинированной конечной точки (ККТ) в течение 3-х лет наблюдения (ИМ, инсульта, кардиоваскулярной смерти, повторных госпитализаций) была значительно выше у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (40,5 против 25,5%, $p < 0,001$), однако данное исследование оценивало лишь симптомное проявление атеросклероза того или иного бассейна [6]. Ранее нами продемонстрировано влияние мультифокального атеросклероза на развитие неблагоприятного исхода у пациентов, подвергшихся КШ. Установлено, что наличие как гемодинамически значимых (более 50%), так и гемодинамически незначимых (от 30% и более) стенозов некоронарной локализации оказывает неблагоприятное влияние на госпитальный и отдаленный (через 1 год) прогноз у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ [5].

Как известно, стойкое снижение СКФ и наличие мультифокального атеросклероза (МФА) являются независимыми предикторами повышенного риска сердечно-сосудистой смертности [13]. Таким образом, предполагается, что пациенты с ИБС, подвергшиеся коронарному шунтированию, имеющие сочетанную патологию (периферический атеросклероз и хроническую болезнь почек), являются группой более высокого риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий, нежели пациенты, имеющие только одно из этих заболеваний. Однако в настоящее время не существует исследований, посвященных взаимному влиянию почечной дисфункции и бессимптомных проявлений мультифокального атеросклероза на прогноз пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

По данным некоторых авторов, риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с хронической болезнью почек на 10-20% выше, чем у их сверстников без поражения почек [8]. В больших популяционных исследованиях даже легкое и умеренное снижение функций почек коррелирует с повышенной заболеваемостью и сердечно-сосудистой смертностью [14]. При проведении крупных рандомизированных исследований SOLVD, TRACE, SAVE, VALIANT выявлена связь снижения почечных функций с достоверно более высокой кардиологической смертностью у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Эта связь прослеживается несмотря на то, что больные с самыми тяжелыми нарушениями функций почек в исследования не включались (одним из критериев исключения при отборе пациентов было повышение уровня креатинина более 2,5 мг/дл) [2, 28]. По данным исследования, проведенного JP Liew et al. [10], оценивших 6-летнюю летальность пациентов, имевших ХБП и/или симптомные проявления МФА, леталь-

ность в целом составила 28% (n=284). При этом среди пациентов, имевших МФА и ХБП, регистрировался наиболее высокий процент 6-летней смертности — 45%. У пациентов, имевших только ХБП, смертность за 6-летний период составила 28%, имевших только МФА — 26%. Среди пациентов, не имевших ни МФА, ни ХБП, смертность составила 18%. По некоторым данным [14], распространенность почечной дисфункции до операции среди пациентов, подвергшихся первичному коронарному шунтированию, составляет 10%.

Умеренная почечная дисфункция является неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с ИБС [15]. В наиболее распространенных прогностических шкалах риска госпитальных осложнений при коронарном шунтировании умеренная почечная дисфункция (сывороточный креатинин >200 мкмоль/л) или ее терминальная стадия учитываются как одни из самых важных факторов, влияющих на летальность [5]. По данным зарубежных авторов [14, 15], определено, что даже умеренное повышение уровня креатинина сыворотки крови после коронарного шунтирования является неблагоприятным прогностическим фактором. Кроме того, выявленная в дооперационном периоде почечная дисфункция приводит к пролонгированию госпитализации после КШ и необходимости в почечно-заместительной терапии. Чем хуже функции почек, тем выше операционная летальность — от 1,9% при нормальных функциях почек до 9,3% при тяжелой почечной недостаточности и 9% — при диализе [8]. Кроме того, установлено, что нарушение функций почек ухудшает и отдаленный прогноз — в течение 5 лет после коронарного шунтирования риск смерти при СКФ 60-90, 30-60 и <30 мл/мин увеличился в 1,2, 1,8 и 5,2 раза, соответственно, по сравнению с нормальными функциями почек (СКФ >90 мл/мин) [10, 14]. Частота умеренного, потенциально обратимого или, по крайней мере, стабилизируемого снижения СКФ значительно превосходит частоту терминальной почечной недостаточности [1, 2]. Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушений функции почек [3].

Таким образом, и мультифокальный атеросклероз, и почечная дисфункция могут рассматриваться как универсальные механизмы неблагоприятного исхода коронарного шунтирования. При этом существует связь между степенью проявлений МФА и дисфункцией почек.

В проведенном нами исследовании в качестве порогового значения СКФ выбран уровень 60 мл/мин/1,73 м², который продемонстрировал значимое влияние на ближайшие исходы у больных, подвергшихся КШ [4].

Частота распространенности гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза (от 30% и более) у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию, по нашим данным, составила 48%. Почечная дисфункция, определяемая по снижению СКФ <60 мл/мин/1,73 м², развивалась у 16% пациентов, подвергшихся КШ. Сочетание МФА и ПД, по данным настоящего исследования, составило 21,3%. Нами выявлены достоверные различия в дооперационном статусе пациентов, подвергшихся КШ. Так, пациенты с мультифокальным атеросклерозом старше по возрасту, с меньшей массой тела чаще имели артериальную гипертензию, инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе. Кроме того, пациентам с МФА коронарное шунтирование чаще выполнялось по поводу клиники нестабильной стенокардии. Среди пациентов с МФА чаще встречалась почечная дисфункция по сравнению с пациентами без МФА.

Нами не выявлено достоверных различий в предоперационном статусе между пациентами с ПД и без ПД. Однако средний балл по шкале EuroSCORE у пациентов со сниженной СКФ ($\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м²) был достоверно выше по сравнению с пациентами со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². У пациентов со сниженной СКФ медиана числа шунтов оказалась больше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ.

При анализе госпитального периода установлено, что у четверти пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, развился неблагоприятный исход. Не было получено статистически достоверных различий в частоте развития инфаркта миокарда, инсульта, выполнения ремедиастинотомии между пациентами с МФА и без МФА, с ПД и без ПД. Среди пациентов с ПД в послеоперационном периоде не выявлено значимых различий в частоте развития острой почечной недостаточности по сравнению с пациентами без ПД, в то время как у пациентов с МФА острая почечная недостаточность развивалась чаще по сравнению с пациентами без МФА.

В целом неблагоприятный госпитальный исход достоверно чаще развивался среди пациентов только с почечной дисфункцией: в 37,9% случаев против 22,3% (p=0,03). Не выявлено достоверных различий по частоте развития неблагоприятного исхода среди пациентов только с МФА. Напротив, сочетание МФА и ПД ассоциировалось с большей частотой развития неблагоприятного исхода коронарного шунтирования у пациентов с ИБС: в 39,7% случаев против 23,8% (p=0,006).

С помощью проведенного многофакторного анализа установлено, что наличие мультифокального атеросклероза не оказало существенного влияния на развитие неблагоприятного исхода госпитального

периода. По результатам настоящего исследования, развитие неблагоприятного исхода ассоциируется с такими факторами риска, как возраст старше 60 лет, наличие фибрилляции предсердий и почечной дисфункции, оцененной по СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Кроме того, наличие мультифокального атеросклероза не оказало значимого влияния на частоту развития госпитальных случаев смерти, что не противоречит полученным ранее данным, так как механизмы влияния МФА на прогноз разносторонние. Вероятно, мультифокальный атеросклероз, как своеобразный кластер, оказывает свое влияние на формирование раннего неблагоприятного прогноза пациентов после коронарного шунтирования опосредованно, путем преимущественного воздействия почечной дисфункции и других факторов риска. Вероятно, имеет место взаимное отягощение патофизиологических феноменов. Так, по собственным данным, распространенность ПД у пациентов с МФА была больше, чем в группе без МФА и составила 18%. Вопрос о первичности того или иного патофизиологического феномена в формировании неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных после КШ заслуживает пристального внимания и дальнейшего изучения.

Необходимо изучение универсальных биохимических маркеров формирования мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции, с помощью которых будет возможно прогнозирование неблагоприятных исходов коронарного шунтирования.

Заключение

В настоящей работе выявлена высокая распространенность мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции (21,3%) у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию. Сочетание мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции ассоциируется с развитием неблагоприятного исхода коронарного шунтирования. Установлено, что именно эта группа пациентов характеризуется наибольшим числом ранних осложнений КШ. При этом больший эффект в формирование неблагоприятного раннего исхода КШ оказывает ПД, однако четко разделить степень прогностического влияния МФА и ПД не представляется возможным из-за наличия общих патофизиологических механизмов формирования этих состояний и достаточно сложных механизмов взаимного отягощения.

Литература

1. Plyusch MG, Yarovostkiy MB, Abramyan MV, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin — an early marker of acute kidney injury in patients undergone open heart an vessels surgery. Bulletin of Bakulev CCVS RAMS, 2012; 3: 53-9. Russian (Плющ М.Г., Ярустовский М.Б., Абрамян М.В. и др. Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин — ранний маркер острого повреждения почек у пациентов после открытых операций на сердце и сосудах. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012; 3: 53-9).
2. Ko B, Garcia S, Mithani S, et al. Risk of acute kidney injury in patients who undergo coronary angiography and cardiac surgery in close succession. Eur Heart J (2012) 33 (16): 2065-70.
3. Berezin AE. Cardiorenal syndrome. News of medicine and pharmacy. Cardiology 2011; 359: 24-32. Russian (Березин А.Е. Кардиоренальный синдром // Новости медицины и фармации. Кардиология 2011; 359: 24-32).
4. National guidelines. Chronic renal disease: main provision, definition, diagnostics, screening, prevention and treatment approaches. <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>. Russian (Национальные рекомендации "Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению" <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>).
5. Shafranskaya KS, Barbarash OL, Ivanov SV, et al. The incidence rate of adverse cardiovascular events in patients with polyvascular disease of different severity undergone coronary artery bypass grafting. Medicine in Kuzbass 2011; 3(10): 40-6. Russian (Шафранская К.С., Барбараш О.Л., Иванов С.В., и др. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом различной степени выраженности, подвергшихся коронарному шунтированию. Медицина в Кузбассе 2011; 3(10): 40-6).
6. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. The reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry: an international, prospective investigation in subject at risk for atherothrombotic events-study design. Am. Heart J. 2006; 4(151): 1-10.
7. Shafranskaya KS, Barbarash OL, Barbarash LS, et al. Possibility to use EUROSCORE modified scale for assessment of annual coronary artery bypass grafting prognosis in patients polyvascular disease. Circulation pathology and cardiosurgery. 2010; 2: 52-6. Russian (Шафранская К.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 2: 52-6).
8. Belyalov FI. Diagnostics and treatment of ischemic heart disease in chronic renal disease. 2010. <http://therapy.irkutsk.ru> Russian (Белялов Ф.И. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической болезни почек. 2010. <http://therapy.irkutsk.ru>).
9. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. Ann Med 2008; 40: 21-44.
10. Liew JP, Bartholomew JR, Demirjian S, et al. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. Clinical Journal of The American Society of Nephrology. 2008; 3(4): 1084-9.
11. Barbarash OL, Zykov MV, Bykova IS, et al. Role of renal dysfunction and polyvascular disease in prognosis assessment in patients with ST-elevated myocardial infarction. Cardiology 2013; 9(53): 26-32. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С. и др. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология 2013; 9(53): 26-32).
12. Akberov RF, Sharafiev AZ, Mikhailov MK, et al. Progressive polyvascular disease: etiology, clinical and radiodiagnosis, modern aspects of treatment. Kazan: Idel-Press, 2008. 214. Russian (Акберов Р.Ф., Шарифеев А.З., Михайлов М.К. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Казань: Идел-Пресс, 2008. 214).
13. Van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, et al. The prevalence and prognostic implications of polyvascular atherosclerotic disease in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1882-8.
14. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, et al. Relation Between Mild Renal Dysfunction and Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. Circulation 2005; 112: 270-5.
15. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. Kidney Int. 2005; 67: 1112-9.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОСИНХРОНИЗИРОВАННОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ АНТЕГРАДНОЙ ПНЕВМОКОМПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Атьков О. Ю.^{2,3}, Зудин А. М.^{1,2}, Шугушев З. Х.^{1,2}, Орлова М. А.^{1,2}, Сударев А. М.^{4,5}, Коротич Е. В.⁵, Максимкин Д. А.^{1,2}, Патрикеев А. В.^{1,2}

Цель. Оценить эффективность КПАПК в комплексном лечении больных мультифокальным атеросклерозом с поражением артерий сердца и нижних конечностей.

Материал и методы. В исследование были включены 74 больных (66 мужчин и 8 женщин), возраст — 63,2±9,3 года: 32 (43%) с IIa стадией и 42 (57%) с IIb стадией ишемии нижних конечностей; 58 (80%) — с II ФК стенокардии и 16 (20%) — с III ФК стенокардии (CCS). КПАПК проводилась на аппаратно-программном комплексе “КАРДИОПУЛЬСАР”. Протокол исследования состоял из 30 процедур по 60 мин в день. Эффективность КПАПК оценивалась по изменению показателей ЭхоКГ, теста 6-ти минутной ходьбы, ДБХ, ЛПИ, ЛДФ, индекса активности DASI, Эдинбургского опросника перемежающейся хромоты.

Результаты. Регресс клинических симптомов отмечен у всех пациентов, прошедших курс КПАПК в кардиосинхронизированном ангиорежиме: отмечено статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке, ДБХ, ЛПИ, индекса активности DASI, показателей микроциркуляции по данным ЛДФ-метрии. Оценка параметров ЭХОКГ (КДР, КСР, КДО, КСО, ФВ ЛЖ) и ФК стенокардии показала, что после курса КПАПК коронарный кровоток существенно не изменился. У всех больных наблюдалось субъективное улучшение: увеличилась физическая активность, уменьшился дискомфорт в конечности, ощущение похолодания и зябкости в ногах.

Заключение. КПАПК является новым перспективным, неинвазивным, эффективным и безопасным методом лечения мультифокального атеросклероза с поражением сердца и сосудов нижних конечностей.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 82–88
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-82-88

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, микроциркуляция, пневмокомпрессия.

¹ФГБОУ ВПО РУДН, Москва; ²НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО “РЖД”, Москва; ³ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И. Пирогова, Москва; ⁴ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, Москва; ⁵ООО “КОНСТЭЛ”, Москва, Россия.

Атьков О.Ю. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой инструментальной диагностики, вице-президент ОАО “РЖД”, Зудин А.М. — сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского факультета, руководитель кардиологического центра НУЗ ЦКБ № 2, Шугушев З.Х. — кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург, зав отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ ЦКБ № 2, д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, Орлова М.А.* — врач-кардиолог отделения анестезиологии-реанимации №4 (для кардиологических больных) НУЗ ЦКБ № 2, соискатель кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского факультета, Сударев А.М. — кандидат физико-математических наук, разработчик аппарата “Кардиопульсар”, Коротич Е.В. — разработчик аппарата “Кардиопульсар”, Максимкин Д.А. — сердечно-сосудистый хирург, рентгенэндоваскулярный хирург ОРХМДЛ НУЗ ЦКБ № 2, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского факультета, Патрикеев А.В. — заведующий ОАРКБ №4 НУЗ ЦКБ № 2, к.м.н., докторант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского факультета.

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

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, Ад — амплитуда дыхательных ритмов, Ам — амплитуда миогенных ритмов, Ан — амплитуда нейрогенных ритмов, Ас — амплитуда кардиальных ритмов, Аэ — амплитуда эндотелиальных ритмов, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЗПА — заболевания периферических артерий, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБХ — дистанция безболезненной ходьбы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КПАПК — кардиосинхронизированная последовательная антеградная пневмокомпрессия, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МА — мультифокальный атеросклероз, МНО — международное нормализованное отношение, НК — недостаточность кровообращения, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПМ — показатель микроциркуляции, Пш — показатель шунтирования, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РКК — функциональный резерв капиллярного кровотока, САД — систолическое артериальное давление, СрАД — среднее артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, УНКП — усиленная наружная контрпульсация, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХОЗАНК — хронические заболевания артерий нижних конечностей, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, SO₂ — среднее относительное насыщение кислородом крови микроциркуляторного русла, σ (СКО) — среднее квадратичное отклонение колебаний показателя микроциркуляции, Kv — коэффициент вариации, Vr — объемное кровенаполнение тканей.

Рукопись получена 22.08.2014

Рецензия получена 27.10.2014

Принята к публикации 03.11.2014

SHORT-TERM RESULTS OF CARDIOSYNCHRONIZED CONSEQUENTIAL ANTEGRADE PNEUMOCOMPRESSSION IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Atkov O. U.^{2,3}, Zudin A. M.^{1,2}, Shugushev Z. H.^{1,2}, Orlova M. A.^{1,2}, Sudarev A. M.^{4,5}, Korotich E. V.⁵, Maximkin D. A.^{1,2}, Patrikeev A. V.^{1,2}

Aim. To evaluate the efficacy of CCAPC in complex treatment of the patients with multifocal atherosclerosis and involvement of the heart and lower extremities arteries.

Material and methods. Totally 74 patients included (66 men and 8 women), mean age 63.2±9.3 y.: 32 (43%) with IIa stage and 42 (57%) with IIb stage of lower extremities ischemia; 58 (80%) with II functional class of angina and 16 (20%) with III functional class (by CCS). CCAPC was performed on a “CARDIOPULSAR” software-hardware complex. The protocol of the study consisted in 30 procedures

by 60 min. per day. Efficacy of CCAPC was assessed by the changes in EchoCG, 6-minute walking test, DPW, ABI, LDF, activity index DASI, Edinburgh questionnaire of intermittent claudication.

Results. The regression of clinical symptoms was found in all patients after the treatment by CCAPC in cardiosynchronized angioregimen: the significant increase of exercise tolerance was found as DPW, ABI, DASI values, microcirculation parameters by LDF. The assessment of EchoCG parameters (EDS, ESS, EDV, ESV, LVEF) and functional class of angina revealed that after the course of CCAPC

coronary blood flow did not change significantly. All patients had a subjective improvement: physical activities increased, discomfort in lower extremities decreased as the feelings of chills and cold.

Conclusion. CCAPC is a novel important non-invasive effective and safe method of multifocal atherosclerosis treatment involving the heart and lower extremities vessels.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 82–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-82-88>

Атеросклероз — хроническое, медленно прогрессирующее системное заболевание, вызывающее сужение сосудов, чаще всего поражающее несколько сосудистых бассейнов. В регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) было показано, что у значительной части пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдаются сопутствующие заболевания периферических артерий (ЗПА) и отмечено, что у пациентов с заболеванием периферических артерий в шесть раз повышен риск смерти от ИБС, а общая смертность выше в три раза [1]. У многих пациентов на протяжении всей жизни заболевание протекает бессимптомно, однако могут развиваться такие серьезные острые осложнения как инфаркт миокарда, инсульт, критическая ишемия нижних конечностей, которые являются причиной тяжелой инвалидизации или смерти [2].

В настоящее время существует большое количество новых методов лечения, улучшающих артериальный кровоток. Одним из таких методов является усиленная наружная контрпульсация (УНКП). Это неинвазивный, безопасный и атравматичный метод, являющийся разновидностью вспомогательного кровообращения, позволяющий с помощью кардиосинхронизированных импульсных баровоздействий на область нижних конечностей добиваться повышения перфузионного давления в артериях во время диастолы и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы, что способствует усилению кровоснабжения в различных органах и тканях (сердце, печень, почки, головной мозг, конечности и др.) [3, 4].

В 2010г российскими учёными на основе метода УНКП разработан перспективный неинвазивный метод лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) — кардиосинхронизированная последовательная антеградная пневмокомпрессия (КПАПК) на базе аппаратно-программного комплекса “Кардиопульсар” (ООО “КОНСТЭЛ”, Россия) с расширенными, по сравнению с другими аппаратами для УНКП, функциональными возможностями. Основная особенность методики заключается в том, что возможно одномоментно проводить лечение ИБС и ХОЗАНК у больных, страдающих мультифокальным атеросклерозом. Метод может быть использован как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, не требует дополнительной специальной подготовки и доступен для большого количества пациентов [5–7].

Key words: multifocal atherosclerosis, ischemic heart disease, peripheral arteries diseases, microcirculation, pneumocompression.

¹FSBOI HPE PFU, Moscow; ²NHI CCH №2 n.a. N. A. Semashko LLC “RRC”, Moscow; ³SBEI HPE RNMU n.a. N. I. Pirogov, Moscow; ⁴IRE n.a. V. A. Kotelnikov RAS, Moscow; ⁵LLC “KONSTEL”, Moscow, Russia.

Сущность метода КПАПК заключается в том, что с помощью последовательного (сначала бедра, а затем икры) компрессионного воздействия манжет нижних конечностей создаётся синхронизированная с фазами сердечного цикла антеградная пульсовая волна давления крови, распространяющаяся по нижним конечностям от проксимальной области к дистальной, которая способствует усилению скорости кровотока в дистальных областях, увеличению гидростатического давления и напряжения сдвига в сосудах в участках ниже зон воздействия, увеличению перфузии тканей (рис. 1). Синхронизация с сердечным циклом осуществляется на основе ЭКГ и проводится таким образом, чтобы компрессия конечностей происходила во время прохождения естественной пульсовой волны через сжимаемый участок. Возникающая также при обжатии бедер ретроградная пульсовая волна достигает корня аорты к полному смыканию створок аортального клапана. Наблюдение за гемодинамическими эффектами в дистальном отделе конечностей осуществляется с помощью сигнала фотоплетизмограммы с пальца ноги. При КПАПК синхронизация компрессионного воздействия с естественным кардиоритмом необходима для одновременного достижения двух целей: усиления кровотока в конечностях и усиления кровотока в миокарде с одновременным уменьшением механической работы сердца.

Целью данной работы являлась оценка эффективности метода КПАПК в комплексном лечении боль-

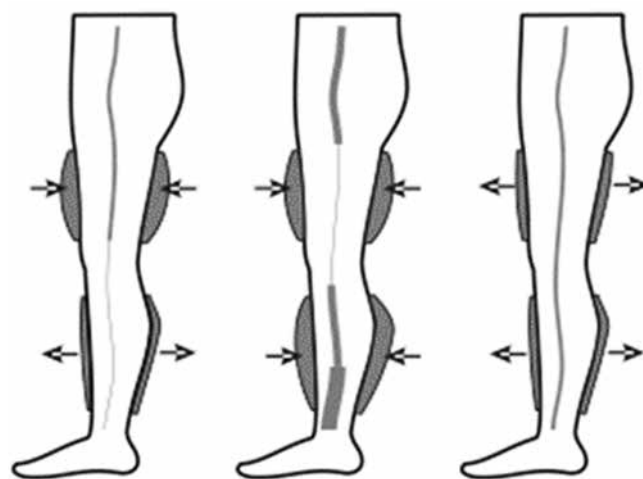


Рис. 1. Схема воздействия при КПАПК.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Группа (n=74)
Женщины, n (%)	8 (11%)
Мужчины, n (%)	66 (89%)
Возраст, лет (Me±Q)	63,2±9,3
ИБС, стенокардия IIФК, n (%)	58 (80%)
ИБС, стенокардия IIIФК, n (%)	16 (20%)
ХОЗАНК, ишемия IIa, n (%)	32 (43%)
ХОЗАНК, ишемия IIb, n (%)	42 (57%)
Длительность ИБС, лет	4,9±3,4
Длительность ХОЗАНК, лет	5,3±3,6
ПИКС, n (%)	18 (24%)
ОНМК, n (%)	4 (5%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	68 (92%)
Сахарный диабет, n (%)	16 (22%)
Курение, n (%)	70 (95%)
Наследственность, n (%)	63 (85%)
Эндоваскулярное лечение ИБС, n (%)	15 (20%)
Хирургическое лечение ХОЗАНК, n (%)	28 (38%)

ных мультифокальным атеросклерозом с поражением артерий сердца и нижних конечностей.

Материал и методы

На базе отделения сосудистой хирургии №2 НУЗ “ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД” в рамках клинических испытаний были выполнены исследования, направленные на обоснование возможности применения метода КПАПК с целью лечения ХОЗАНК с сопутствующей ИБС.

В исследование были включены 74 больных (66 мужчин и 8 женщин), средний возраст — 63,2±9,3 года: 32 (43%) пациентов со IIa стадией и 42 (57%) пациентов — с IIb стадией ишемии нижних конечностей (классификация Fontaine — А.В. Покровского, 1982г); 58 пациентов (80%) со II ФК стенокардии, и 16 (20%) с III ФК стенокардии (классификация стенокардии канадской ассоциации кардиологов). Средняя продолжительность заболевания ИБС — 4,9±3,4 года, длительность ХОЗАНК — 5,3±3,6 года; 92% пациентов страдали гипертонической болезнью, 22% — сахарным диабетом, 24% ранее перенесли острый инфаркт миокарда, у 5% ОНМК в анамнезе, 95% пациентов были курящими, 85% имели отягощенную наследственность по ИБС и ХОЗАНК, 20% пациентов ранее перенесли эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях, 38% — оперативное вмешательство на нижних конечностях (табл. 1).

Критериями исключения были: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, декомпенсация ХСН, НК выше 2а степени по классификации Стражеско-Василенко, недостаточность аортального клапана II и более степени, аневризма брюшного и грудного отделов аорты, постоянная форма фибрилляции предсердий,

частая желудочковая экстрасистолия — 4 в и 5 градаций по Lown, наличие постоянного кардиостимулятора, острый коронарный синдром менее 6 недель до начала процедуры, геморрагические диатезы и коагулопатии, высокая неконтролируемая гипертензия (АД более 180/110 мм рт.ст.), тяжелые хронические заболевания лёгких, критическая ишемия н/к, пункция бедренной артерии давностью менее недели, беременность.

Протокол исследования состоял из 30 процедур по 60 мин в день и был реализован на базе аппаратно-программного комплекса “Кардиопульсар” (ООО “КОНСТЭЛ”, Россия). До и непосредственно после курса КПАПК измерялась дистанция безболевого ходьбы (ДБХ) проводился тредмил-тест на ровной поверхности со скоростью движения дорожки 1 км/час до появления болевого синдрома. Также измерялся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), который рассчитывался по отношению уровня систолического АД на артериях голени к уровню систолического АД на плечевых артериях стандартным методом. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) проводилась на многофункциональном лазерном диагностическом комплексе “ЛАКК-М” (Россия) в базовом режиме и с проведением тепловой пробы. Качество жизни оценивалось с помощью расчёта индекса активности DASI, пациентам также предъявляли Эдинбургский опросник перемежающейся хромоты. Дополнительно оценивалось влияние КПАПК на коронарный кровоток и течение ИБС: до и непосредственно после курса КПАПК проводилось 12-ти канальное ЭКГ на аппарате “General Electric” (США), ЭхоКГ на аппарате “Acuson Sequoia” (США), оценивалась фракция выброса левого желудочка (ФВ), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), диастолическая функция левого желудочка, уровень АД и ЧСС.

Всем пациентам перед началом процедур выполнялось ультразвуковое сканирование артерий и вен нижних конечностей для исключения тромбоза и тромбофлебита, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, липидный спектр, исследование свертывающей системы крови, газовый обмен крови), рентгенография органов грудной клетки, физикальное обследование. В момент процедур проводилось непрерывное мониторирование ЭКГ, АД, плетизмография.

Все пациенты получали стандартную оптимальную медикаментозную терапию согласно Национальным рекомендациям РОК. Перед началом процедур все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 7.0. Результаты исследования представлены как средние арифметические значения (М)

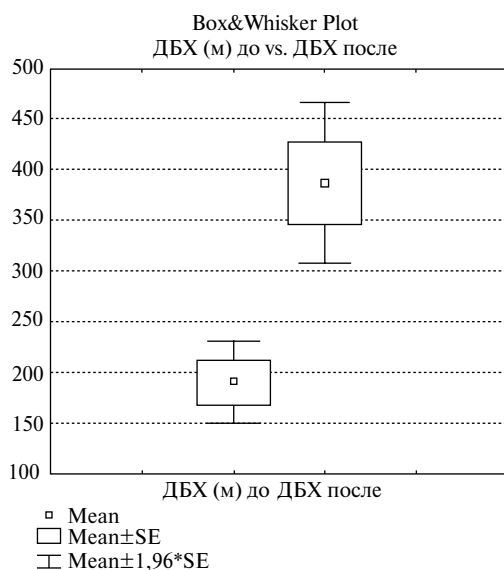


Рис. 2. Влияние кардиосинхронизированной пневмокомпрессии на дистанцию безболевого ходьбы.



Рис. 3. Влияние кардиосинхронизированной пневмокомпрессии на лодыжечно-плечевой индекс.

± стандартные отклонения (SD). Для оценки значимости различий между данными исследования в разных группах больных использован t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Регресс клинических симптомов отмечен у всех пациентов, прошедших курс КПАПК в кардиосинхронизированном ангиорежиме. Достоверно увеличилась ДБХ: до курса КПАПК у данной группы пациентов ДБХ находилась в диапазоне от 50 до 500 метров (ДБХ_{ср} = 190 ± 126 метров), среднее значение прироста ДБХ $d = 112,2\%$ (196 метров), выборочное среднеквадратичное отклонение $s = 43,43\%$ (99 метров) (при $p < 0,05$) (рис. 2). ЛПИ вырос с $0,65 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) (рис. 3). Повысился индекс активности DASI с $6,3 \pm 1,2$ до $6,6 \pm 1,1$ балла.

Анализ данных ЛДФ-метрии показал, что после курса КПАПК статистически значимо улучшились показатели микроциркуляции (ПМ): ПМ в базовой части вырос с $3,0 \pm 1,5$ до $5,5 \pm 1,4$ пф.ед. (перфузионных единиц) ($p = 0,012$), объемное кровенаполнение тканей (Vr) повысилось с $24,1 \pm 15,1$ до $34,9 \pm 15,3$ до ($p = 0,230$), среднее относительное насыщение кислородом крови микроциркуляторного русла (SO2) выросло с $57,4 \pm 7,7$ до $61,1 \pm 9,7\%$ ($p = 0,12$). На втором этапе обработки ЛДФ-грамм оценивался амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии. При помощи вейвлет-анализа оценивали состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии, расчёты проводились автоматически при помощи программного обеспечения. Ан (амплитуда нейрогенных ритмов) выросла с $0,34 \pm 0,1$ до $0,45 \pm 0,19$ ($p = 0,030$), Аэ (амплитуда эндотелиальных ритмов) выросла с $0,27 \pm 0,11$ до $0,42 \pm 0,12$

Таблица 2

Влияние КПАПК на микроциркуляцию, ЛДФ, базовая часть

Показатель	До курса КПАПК (M±SD)	После курса КПАПК (M±SD)	p
ПМ, (пф.ед)	$3,0 \pm 1,5$	$5,5 \pm 1,4$	$p = 0,012^*$
σ (СКО), (пф.ед)	$0,6 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,7$	$p = 0,021$
Kv, (пф.ед)	$21,4 \pm 8,0$	$29 \pm 9,0$	$p = 0,036$
Vr, (пф.ед)	$9,9 \pm 2,7$	$10,3 \pm 3,0$	$p = 0,230$
SO2, (%)	$57,4 \pm 7,7$	$61,1 \pm 9,7$	$p = 0,120$
Ан, (пф.ед)	$0,34 \pm 0,10$	$0,45 \pm 0,19$	$p = 0,030$
Аэ, (пф.ед)	$0,27 \pm 0,11$	$0,42 \pm 0,12$	$p = 0,015$
Ас, (пф.ед)	$0,097 \pm 0,036$	$0,106 \pm 0,037$	$p = 0,360$
Ам, (пф.ед)	$0,20 \pm 0,80$	$0,30 \pm 0,16$	$p = 0,035$
Ад, (пф.ед)	$0,13 \pm 0,10$	$0,17 \pm 0,10$	$p = 0,053$
Пш, (пф.ед)	$2,2 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,8$	$p = 0,017$

Примечание: * — жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения.

Сокращения: ПМ — показатель микроциркуляции, пф.ед. — перфузионные единицы, σ (СКО) — среднее квадратичное отклонение колебаний ПМ, Kv — коэффициент вариации, Vr — объемное кровенаполнение тканей, SO2 — среднее относительное насыщение кислородом крови микроциркуляторного русла, Ан — амплитуда нейрогенных ритмов, Аэ — амплитуда эндотелиальных ритмов, Ас — амплитуда кардиальных ритмов, Ам — амплитуда миогенных ритмов, Ад — амплитуда дыхательных ритмов, Пш — показатель шунтирования.

($p = 0,015$), Ас (амплитуда кардиальных ритмов) выросла с $0,097 \pm 0,036$ до $0,106 \pm 0,037$ ($p = 0,360$), Ам (амплитуда миогенных ритмов) выросла с $0,20 \pm 0,80$ до $0,30 \pm 0,16$ ($p = 0,035$), Ад (амплитуда дыхательных ритмов) выросла с $0,13 \pm 0,1$ до $0,17 \pm 0,1$ ($p = 0,053$), Пш (показатель шунтирования) снизился с $2,2 \pm 0,5$ до $1,5 \pm 0,8$ ($p = 0,017$). Во время проведения тепловой пробы также отмечена положительная динамика на микроциркуляторное

Таблица 3
Влияние КПАПК на микроциркуляцию, ЛДФ, тепловая проба

Показатель	До курса КПАПК (M±SD)	После курса КПАПК (M±SD)	p
ПМ, (пф.ед)	10,3±3,6	14±3,5	p=0,014*
SO ₂ , (%)	59,5±9,8	67,9±9,2	p=0,025
Ан, (пф.ед)	0,37±0,13	0,66±0,12	p=0,036
Аэ, (пф.ед)	0,43±0,14	0,73±0,19	p=0,034
Ас, (пф.ед)	0,27±0,14	0,31±0,17	p=0,260
Ам, (пф.ед)	0,25±0,12	0,33±0,11	p=0,048
Ад, (пф.ед)	0,17±0,05	0,22±0,07	p=0,041
Пш, (пф.ед)	1,67±0,7	1,7±1,0	p=0,90
ПМмах, (пф.ед)	11,3±4,7	15,5±4,9	p=0,024
ΔПМмах, (пф.ед)	4,3±2,3	6,8±3,7	p=0,032
РКК, (%)	41,7±4,1	48,5±10,0	p=0,048
T1/2, сек	1092±482	884±449	p=0,045

Примечание: * — жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения.

Сокращения: ПМ — показатель микроциркуляции, пф.ед. — перфузионные единицы, SO₂ — среднее относительное насыщение кислородом крови микроциркуляторного русла, Ан — амплитуда нейрогенных ритмов, Аэ — амплитуда эндотелиальных ритмов, Ас — амплитуда кардиальных ритмов, Ам — амплитуда миогенных ритмов, Ад — амплитуда дыхательных ритмов, Пш — показатель шунтирования, РКК — функциональный резерв капиллярного кровотока, T1/2 — время полувосстановления тканевого кровотока до исходного.

Таблица 4
Влияние КПАПК на кардиальную патологию

Показатель	До курса КПАПК (M±SD)	После курса КПАПК (M±SD)	p
ФК стенокардии (CCS)	2,24±0,44	2,17±0,47	p=0,28
ФВ, %	58±7	59±6	p=0,44
КСР, см	5,26±0,59	5,23±0,55	p=0,63
КДР, см	3,44±0,66	3,40±0,6	p=0,73
КСО, мл	50,9±32,1	47±26	p=0,57
КДО, мл	113,5±60	108,4±54,8	p=0,69
Δ САД, мм рт.ст.	136±4,4	124±4,7	p=0,30*
Δ ДАД, мм рт.ст.	78,2±5,3	72,3±6,4	p=0,30
Δ СрАД, мм рт.ст.	90,4±5,8	88,2±6,9	p=0,40
Δ ЧСС, уд/мин	71,1±8,5	70,4±8,1	p=0,78

Примечание: * — жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СрАД — среднее артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CCS — Canadian Cardiovascular Society.

русло: ПМ увеличился с 10,3±3,6 до 14±3,5 (p=0,014), ПМмах вырос с 11,3±4,7 до 15,5±4,9 пф.ед. (p=0,024), ΔПМмах вырос с 4,3±2,3 до 6,8±3,7 (p=0,032), время полувосстановления тканевого кровотока до исходного

T1/2 уменьшилось с 1092±482 до 884±449 сек (p=0,045), РКК (функциональный резерв капиллярного кровотока) повысился с 41,7±4,1 до 48,5±10,0% (p=0,048), SO₂ выросло с 59,5±9,8 до 67,9±9,2% (p=0,025), Ан выросла с 0,37±0,13 до 0,66±0,12 (p=0,036), Аэ выросла с 0,43±0,14 до 0,73±0,19 (p=0,034), Ас выросла с 0,27±0,14 до 0,31±0,17 (p=0,260), Ам выросла с 0,25±0,12 до 0,33±0,11 (p=0,048), Ад выросла с 0,17±0,05 до 0,22±0,07 (p=0,041), Пш практически не изменился — с 1,67±0,7 до 1,7±1,0 (p=0,90) (табл. 2, табл. 3).

Оценка коронарного кровотока показывает, что после курса КПАПК параметры центральной гемодинамики существенно не изменились: статистически незначимо снизился средний ФК стенокардии с 2,24±0,44 до 2,17±0,47 (p=0,28), фракция выброса левого желудочка повысилась по сравнению с исходной с 58±7 до 59±6 (p=0,44), КСР уменьшился с 5,26±0,59 до 5,23±0,55 (p=0,63), КДР уменьшился с 3,44±0,66 до 3,40±0,6 (p=0,73), КСО уменьшился с 50,9±32,1 до 47±26 (p=0,57), КДО уменьшился с 113,5±60 до 108,4±54,8 (p=0,69). При оценке параметров АД отмечается снижение ΔСАД с 136±4,4 до 124±4,7 мм рт.ст. (p=0,3), ΔДАД — с 78,2±5,3 до 72,3±6,4 мм рт.ст. (p=0,3), ΔСрАД — с 90,4±5,8 до 88,2±6,9 мм рт.ст. (p=0,3), ΔЧСС — с 71,1±8,5 до 70,4±8,1 уд/мин (p=0,78) (табл. 4).

Немаловажным является тот факт, что уже после первой процедуры у всех больных наблюдалось субъективное улучшение: увеличилась физическая активность, уменьшился дискомфорт в конечностях, ощущение похолодания и зябкости в ногах. Отмечена хорошая переносимость процедур КПАПК, побочных эффектов не возникало.

Обсуждение

По-видимому, положительные эффекты КПАПК, как и при наружной контрпульсации, связаны со специфическим воздействием увеличенного напряжения сдвига на стенку эндотелия, за счет чего происходит повышение выработки оксида азота, сосудистых эндотелиальных факторов роста, снижается уровень эндотелина-1 и натрий-уретических пептидов, вследствие этого улучшается эндотелиальная функция и снижается нейрогуморальная активация. Вследствие повышения выработки вазоактивных компонентов, влияющих на неона ангиогенез, вероятно, происходит формирование новых сосудистых коллатералей и раскрытие уже существующих [3, 12].

На сегодняшний день эффективность метода УНКП подтверждена несколькими проводимыми многоцентровыми рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). В США в 1997-1999гг проведено первое многоцентровое РКИ “MUST-EECP” (Multicenter study of enhanced external counterpulsation) [8], с помощью которого было показано, что проведение курса УНКП вызывает развитие стойкого положительного эффекта более чем у 80% пациентов с ИБС и стенокар-

дией. С 1998 года в Университете Питтсбургского Медицинского Центра ведется международный регистр пациентов “IEPR” (International EECР Patient Registry), которым был применён метод УНКП [9]. В 2002-2005 в США проведено многоцентровое рандомизированное одностороннее слепое контролируемое исследование “PEECH” (Prospective Evaluation of EECР in Congestive Heart Failure), доказавшее эффективность и безопасность использования метода УНКП у больных с застойной сердечной недостаточностью [10]. Помимо заболеваний сердца, метод широко используется для лечения заболеваний периферических артерий, при цереброваскулярных заболеваниях, эректильной дисфункции, у больных с сахарным диабетом, почечной недостаточностью, в спортивной и военной медицине [3, 4, 6, 7].

По применению КПАПК пока нет больших многоцентровых РКИ. Изначально метод наружной пневмокомпрессии использовался для улучшения венозного кровообращения в конечностях пациентов, страдающих отеком нижних конечностей и/или имеющих риск развития тромбоза глубоких вен. Затем появились работы, указывающие на новые возможности лечения для пациентов с ХОЗАНК [13-15].

Анализируя все, проводимые в мире на сегодняшний день, исследования по изучению влияния переме-

жающейся пневмокомпрессии на периферический кровоток, можно сделать вывод, что получены обнадеживающие результаты эффективности этого метода. Существующая нехватка высокого качества надёжных доказательств в поддержку широкого применения этого метода диктует необходимость проведения больших многоцентровых плацебо — контролируемых РКИ по применению метода для лечения заболеваний периферических артерий, которых в настоящее время нет.

КПАПК, в отличие от традиционной перемежающейся пневмокомпрессии с относительно медленными и редкими обжатиями, претендует на большую эффективность благодаря более мощному воздействию. Однако, доказательство такой эффективности может быть получено в рамках обширного сравнительного исследования.

В целом, полученные данные нашего исследования в полной мере соответствуют данным других мировых исследований по положительному опыту применения наружной пневмокомпрессии у больных с ИБС и ХОЗАНК. Отмечено достоверное увеличение ДБХ, ЛПИ, качества жизни пациентов. Анализируя данные ЛДФ, мы видим, что достоверно улучшаются показатели микроциркуляции н/к, объёмное кровенаполнение тканей и насыщение кислородом крови микроциркулятор-

КардиоПУЛЬСАР

Комплекс усиленной наружной контрпульсации

Сферы применения:

- кардиология;
- ангиология;
- андрология;
- спортивная медицина ...

Режимы воздействия:

- Усиленная последовательная наружная контрпульсация
- Кардиосинхронизированная последовательная антеградная пневмокомпрессия (запатентовано)



Разработано и произведено в России



КОНСТЭЛ

www.cardiopulsar.ru www.constel.ru

(495)6245166, 6219855

ного русла. При вейвлет-анализе наиболее значимыми механизмами контроля перфузии, ответственными за улучшение показателя микроциркуляции являются эндотелиальный, миогенный факторы, которые раскрывают нам вероятные механизмы положительного действия КПАПК. Повышение миогенного спектра амплитуд после курса КПАПК говорит о том, что механическое сдавление манжет аппарата приводит к повышению перфузионного давления крови, которое приводит к повышению миогенного тонуса прекапилляров и, соответственно, уменьшению диаметра сосудов. При уменьшении диаметра сосудов возрастают сдвиговые напряжения на сосудистую стенку, тем самым инициируется высвобождение оксида азота эндотелием, который препятствует вазоконстрикции и снижает гипоксию тканей. Повышение эндотелиального спектра амплитуд также указывает на уменьшение эндотелиальной дисфункции и повышение выработки оксида азота, простагландинов и других вазодилатирующих веществ эндотелиальной стенкой. Повышение нейрогенного спектра амплитуд обусловлено симпатическим адренергическим влиянием на гладкие мышцы артериол, однако их вклад незначителен, учитывая, что показатель шунтирования достоверно уменьшился, что говорит об уменьшении шунтирования крови через артерио-венозные анастомозы. Также прослеживается тенденция к увеличению амплитуд дыхательных и пульсовых волн, что указывает на уменьшение венозного застоя в н/к, повышение притока артериальной крови в микроциркуляторное русло и нормализацию уровня систолического и диастолического АД.

Помимо влияния пневмокомпрессии на кровоток в н/к, мы оценивали ее влияние и на кардиальную

патологию. Несмотря на то, что результаты являются статистически незначимыми по причине малой выборки, отчётливо прослеживается положительное влияние курса КПАПК на коронарную патологию и уровень АД (табл. 4).

Прицельно отдаленные результаты не отслеживались. Несколько пациентов проходили повторные процедуры через 1 год. У данных пациентов в течение года сохранялся эффект от проводимого курса процедур. К концу года эффект уменьшался, в связи с чем они обращались на повторный курс процедур.

Заключение

Наш собственный опыт применения КПАПК свидетельствует о высокой эффективности и безопасности метода в комплексном лечении больных мультифокальным атеросклерозом. Проведение курса КПАПК на базе аппаратно-программного комплекса “Кардиопульсар” способствует уменьшению выраженности степени ишемии нижних конечностей, улучшению переносимости физических нагрузок, улучшению показателей качества жизни, положительно влияет на течение ИБС и уровень АД, что позволяет применять этот метод у пациентов с ХОЗАНК и сопутствующей ИБС. В настоящее время доля пациентов с мультифокальным атеросклерозом в практике ангиохирургов и кардиологов с каждым годом неуклонно растёт, поэтому изучение эффективности данного перспективного метода у больных, которым невозможно выполнить реконструктивные вмешательства, представляется чрезвычайно актуальным и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline) 2011 <http://circ.ahajournals.org/content/124/18/2020>.
2. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year followup and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30: 2318-26.
3. The external enhanced counterpulsation. Collection of articles, volume 1, volume 2. (Ed. Belenkov JuN). Medicinskaja kompanija “Alimpeks”, 2003, p.123. Russian (Усиленная наружная контрпульсация. Сборник статей, том 1, том 2. (под редакцией Беленкова Ю. Н.). Медицинская компания “Алимпекс”, 2003, с.123).
4. Ermolenko ML, Bayramukova MH, Nikonov SF, et al. Method of an external counterpulsation in treatment of patients with stable coronary artery disease: Methodical recommendations. M.: NCSSH im.A.N.Bakuleva RAMN, 2005, p. 24. Russian (Ермоленко М.Л., Байрамукова М.Х., Никонов С.Ф. и др. Метод наружной контрпульсации в лечении больных ишемической болезнью сердца: Методические рекомендации. М.: НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, 2005, с. 24).
5. Sudarev AM. Treatment of peripheral artery disease. *Angiology and vascular surgery*, M., Izd. “Angiologija info”, 2013; 19, 1: 26-32. Russian (Сударев А. М. Лечение облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия, М., Изд. “Ангиология инфо”, 2013; 19, 1: 26-32).
6. Hubutiya Ash, Sudarev AM, Tolpekin VE, et al. Domestic system of the external enhanced counterpulsation: development and first experience of clinical application. *Cardiology*, 2012; 3: 91-4. Russian (Хубутия А.Ш., Сударев А.М., Толпекин В.Е., и др. Отечественная система усиленной наружной контрпульсации: разработка и первый опыт клинического применения. Кардиология, 2012; 3: 91-4).
7. Atkov OYu, Zudin AM, Sudarev AM, et al. Cardiosynchronized pneumocompression in treatment of patients by multifocal atherosclerosis: Educational and methodical recommendations. M.: Izdatel'stvo RUDN, 2014. p. 25. Russian (Атьков О.Ю., Зудин А.М., Сударев А.М. и др.) Кардиосинхронизированная пневмокомпрессия в лечении больных мультифокальным атеросклерозом: Учебно-методические рекомендации. — М.: Издательство РУДН, 2014. с. 25).
8. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1833-40.
9. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, et al. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001; 24: 435-42.
10. Feldman A, Silver M, Francis G, et al. Treating heart failure with enhanced external counterpulsation (EECP): design of the Prospective Evaluation of EECP in Heart Failure (PEECH) trial. *J Card Fail*. 2005; 11: 240-5.
11. Lipnitsky EM, Amosov GG, Morozov KM, et al. Application of a rhythmic pneumocompression for treatment of patients with chronic peripheral artery disease. *Chest and card. surgery*, 2007; 13, 3: 22-6. Russian (Липницкий Е.М., Амосов Г.Г., Морозов К.М. и др. Применение ритмической пневмокомпрессии для лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Грудная и сердечно-сосуд. хирургия, 2007; 13, 3: 22-6).
12. Delis KT, Knaggs AL. Duration and amplitude decay of acute arterial leg inflow enhancement with intermittent pneumatic leg compression: an insight into the implicated physiologic mechanisms. *J Vasc Surg* 2005; 42(4): 717-25.
13. Kavros SJ, Dekis KT, Turner NS, et al. Improving Limb Salvage in Critical Limb Ischemia with Intermittent Pneumatic Compression: A Controlled study with 18-month follow-up. *J Vasc Surg* 2008; 47: 543-9.
14. De Haro, et al. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2010; 51, 4: 857-62.
15. Breu FX, Zelinkovski A, Loberman Z, et al. Efficacy and safety of a new pneumatic compression device for peripheral arterial disease with intermittent claudication. A prospective, randomized, multi-center clinical trial *Phlebologie* 2014; 43, 1: 5-11.

УМЕРЕННОЕ И ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПО ШКАЛЕ SYNTAX КАК ПРЕДИКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Урванцева И. А.¹, Николаев К. Ю.^{2,3}, Милованова Е. В.¹, Воевода М. И.^{2,3}

Цель. Изучение прогностического значения умеренного и тяжелого поражения коронарного русла по шкале SYNTAX в отношении возникновения осложнений госпитального этапа острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнСТ) после эндоваскулярного лечения.

Материал и методы. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX оценено у 330 последовательных пациентов (274 мужчины и 56 женщины), средний возраст — 53,6±8,9 года, поступивших в стационар через 4,2 часа (медиана) и 2,1 и 7,9 часа (25% и 75% перцентили) от начала клинических проявлений ОИМнСТ. Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX рассчитывалось ретроспективно по результатам проведенной коронарографии. Обследованные пациенты были разделены на две группы: умеренного и тяжелого поражения коронарного русла (SYNTAX ≥23), и небольшого поражения (SYNTAX от 0 до 22).

Результаты. Выявлено, что переменная SYNTAX ≥23 являлась независимым прогностическим фактором для наступления летальных событий (OR=10,8; 95% CI: 3,0-39,4; p<0,0001), ФП (OR=3,9; 95% CI: 1,5-9,9; p=0,004) и ФЖ (OR=3,7; 95% CI: 1,3-10,2; p=0,013), невозобновления кровотока (no-reflow) (OR=3,6; 95% CI: 1,1-11,7; p=0,036), отеков легких (OR=3,0; 95% CI: 1,2-7,6; p=0,018), плевральных выпотов (OR=4,3; 95% CI: 1,4-13,1; p=0,010), острых аневризм левого желудочка (OR=3,9; 95% CI: 1,2-12,3; p=0,022), сердечной астмы (OR=5,8; 95% CI: 1,4-23,6; p=0,014), и сердечной недостаточности по Killip ≥ II класса (OR=2,6; 95% CI: 1,3-5,2; p=0,008).

Заключение. Умеренное и тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX является независимым прогностическим фактором для наступления летальных событий, аритмий, невозобновления кровотока (no-reflow), отеков легких, плевральных выпотов, острых аневризм левого желудочка, сердечной астмы и сердечной недостаточности по Killip ≥ II класса на госпитальном этапе у пациентов с инфарктом миокарда после эндоваскулярного лечения.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 89–92
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-89-92

Ключевые слова: инфаркт миокарда, шкала SYNTAX, госпитальные осложнения.

¹ГБУ Окружной кардиологический диспансер — Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск; ³ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Урванцева И. А. — к.м.н., главный врач, Николаев К. Ю.* — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, профессор кафедры внутренних болезней, Милованова Е. В. — к.м.н., врач-кардиолог, Воевода М. И. — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ, профессор кафедры фундаментальной медицины.

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

АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГЭ — гипоксическая энцефалопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, НВК — невозобновление кровотока, ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ХИМ — хроническая ишемия мозга, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Рукопись получена 04.03.2014
Рецензия получена 29.05.2014
Принята к публикации 05.06.2014

MODERATE AND SEVERE LESION OF CORONARY VESSELS BY SYNTAX SCORE AS A PREDICTOR FOR IN-HOSPITAL COMPLICATIONS IN MYOCARDIAL INFARCTION AND ENDOVASCULAR TREATMENT

Urvantseva I. A.¹, Nikolaev K. Yu.^{2,3}, Milovanova E. V.¹, Voevoda M. I.^{2,3}

Aim. To study a prognostic significance of moderate and severe lesion of coronary vessels by SYNTAX related to an occurrence of in-hospital complications of ST elevation acute myocardial infarction (STEMI) after endovascular treatment.

Material and methods. The severity of coronary lesion was assessed by SYNTAX in 330 consequent patients (274 men and 56 women), mean age 53,6±8,9, admitted in 4,2 hours (median) and in 2,1 and 7,9 hours (25th and 75th percentiles) from the onset of STEMI clinical picture. SYNTAX calculation was done afterwards by the results of coronary angiography. The assessed patients were divided into two groups: of moderate and severe coronary lesion (SYNTAX ≥23), and mild lesion (SYNTAX 0-22).

Results. It was found that SYNTAX ≥23 is an independent prognostic factor for lethal outcomes (OR=10,8; 95% CI: 3,0-39,4; p<0,0001), AF (OR=3,9; 95% CI: 1,5-9,9; p=0,004) and VF (OR=3,7; 95% CI: 1,3-10,2; p=0,013), no-reflow (OR=3,6; 95% CI: 1,1-11,7; p=0,036), pulmonary edema (OR=3,0; 95% CI: 1,2-7,6; p=0,018), pleural effusion (OR=4,3; 95% CI: 1,4-13,1; p=0,010), acute left ventricle aneurisms (OR=3,9; 95% CI: 1,2-12,3; p=0,022), cardiac asthma (OR=5,8; 95% CI: 1,4-23,6; p=0,014), and heart failure Killip ≥ II (OR=2,6; 95% CI: 1,3-5,2; p=0,008).

Conclusion. Moderate and severe coronary lesion by SYNTAX is an independent prognostic factor for lethal outcomes, arrhythmias, no-reflow, pulmonary edema, pleural effusion, acute left ventricle aneurisms, cardiac asthma and heart failure of Killip ≥ II during in-hospital stage of care in patients with myocardial infarction and endovascular treatment.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 89–92
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-89-92

Key words: myocardial infarction, SYNTAX score, hospital complications.

¹SBI District Cardiological Dispensary — Centre for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; ²FSBI Scientific-Research Institute of Therapy and Preventive Medicine of SD RAS, Novosibirsk; ³FSBOI HPE Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia.

Прогностические аспекты госпитального этапа острого инфаркта миокарда являются актуальным направлением в современной кардиологии [1]. Внедрение в клиническую практику шкалы SYNTAX инициировало новую волну внимания к ангиографической стратификации риска у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Шкала SYNTAX основана на количественной и качественной характеристике ишемической болезни сердца с использованием 11 ангиографических показателей, характеризующих расположение и особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий [2]. Следует отметить, что значение этой шкалы в отношении краткосрочного прогноза острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в настоящее время недостаточно изучено [3]. Целью данного исследования явилось изучение прогностического значения умеренного и тяжелого поражения коронарного русла по шкале SYNTAX в отношении возникновения осложнений госпитального этапа острого ИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) после эндоваскулярного лечения.

Материал и методы

Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX оценено у 330 последовательных пациентов (274 мужчин и 56 женщин), средний возраст — $53,6 \pm 8,9$ года (женщины были старше, чем мужчины: $61,1 \pm 9,1$ и $52,0 \pm 8,0$ лет, соответственно, $p < 0,001$), проходивших в 2011 году лечение в бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Окружном кардиологическом диспансере — Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии по поводу ОИМпST. Пациенты поступили в стационар через 4,2 часа (медиана) и 2,1 и 7,9 часа (25% и 75% — перцентили) от начала клинических проявлений данного заболевания. Всем пациентам при поступлении проводился анализ жалоб, анамнестических данных, опрос по курению, определение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела), проведен анализ клинического течения догоспитального и госпитального этапов ОИМпST. Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX рассчитывалось ретроспективно по результатам проведенной коронарографии в соответствии с алгоритмом расчета этого показателя [4]. Обследованные пациенты были разделены на две группы: умеренного и тяжелого поражения коронарного русла (SYNTAX ≥ 23), и небольшого поражения (SYNTAX от 0 до 22) [5]. Обследованным пациентам в стационаре проведено эндоваскулярное лечение — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и/или стентирование. Электрокардиографическое исследование проводилось на 12-канальном электрокардиографе MAC 1200. Эхокардиография выполнялась на приборе Philips iE33. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 10.05.

Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25% и 75% перцентили (25%; 75%). Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 . Для многофакторных анализов использовалась бинарная логистическая регрессия с определением отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% CI). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения.

Результаты

Клиническая характеристика двух групп обследованных пациентов представлена в таблице 1. Выявлено, что в группе SYNTAX ≥ 23 пациенты были старше по возрасту, доля мужчин среди них была меньше, чем в группе SYNTAX от 0 до 22, а сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническая ишемия мозга (ХИМ), ранее перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и операции аортокоронарного шунтирования встречались чаще.

Характеристика осложнений, возникших в госпитальном периоде у пациентов из сравниваемых групп, представлена в таблице 2. Обнаружено, что в группе SYNTAX ≥ 23 чаще, чем в группе SYNTAX от 0 до 22 на госпитальном этапе ИМ возникали летальные исходы, пароксизмы фибрилляций предсердий (ФП) и желудочков (ФЖ), феномен невозобновления кровотока (no-reflow) и острый тромбоз коронарных артерий во время эндоваскулярных вмешательств, развивались гипоксические энцефалопатии, острые нарушения мозгового кровообращения, отеки легких, плевральные выпоты, острые аневризмы левого желудочка, сердечная астма, тромбозы стентов, а также сердечная недостаточность по Killip $\geq$ II класса.

Для определения прогностической значимости уровня шкалы SYNTAX ≥ 23 в отношении наступления вышеуказанных осложнений на госпитальном этапе у пациентов с инфарктом миокарда после эндоваскулярного лечения проведена серия статистических анализов с использованием бинарной логистической регрессии. В качестве независимых в них вводились переменные “Возраст”, “Мужской пол”, “СД 2 типа”, “ХИМ”, “ОНМК в анамнезе”, “АКШ в анамнезе” и “SYNTAX ≥ 23 ”. Выявлено, что дихотомическая переменная SYNTAX ≥ 23 являлась независимым прогностическим фактором для наступления летальных событий

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов с различными уровнями шкалы SYNTAX

Показатели	Группа SYNTAX от 0 до 22, n=216 (1)	Группа SYNTAX ≥ 23 , n=114 (2)	p 1-2
SYNTAX, Ме (25%; 75%)	13,0 (7,0; 17,8)	30,5 (25,5; 37,5)	<0,0001
Возраст (годы), M $\pm$ SD	52,3 $\pm$ 8,7	56,0 $\pm$ 8,8	<0,0001
Мужской пол, n (%)	186 (86,1)	88 (77,2)	0,046
Рост (м), Ме (25%; 75%)	1,72 (1,67; 1,76)	1,70 (1,64; 1,76)	0,057
Масса тела (кг), M $\pm$ SD	85,1 $\pm$ 16,8	84,0 (75,0; 92,0)	0,574
ИМТ (кг/м ²), Ме (25%; 75%)	28,3 (25,5; 31,2)	28,5 (25,1; 30,7)	0,746
Курение, n (%)	104 (48,1)	44 (38,6)	0,119
АГ, n (%)	143 (66,2)	89 (78,1)	0,071
СД 2 тип, n (%)	22 (10,2)	32 (28,1)	<0,0001
ХИМ, n (%)	7 (3,2)	19 (16,7)	<0,0001
ПИКС, n (%)	27 (12,5)	22 (19,3)	0,107
ЧТКА в анамнезе, n (%)	12 (5,6)	3 (2,6)	0,276
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (0,5)	6 (5,3)	0,008
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (3,6)	14 (12,3)	0,005

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ХИМ — хроническая ишемия мозга, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Таблица 2

Осложнения госпитального этапа острого инфаркта миокарда у пациентов с различными уровнями шкалы SYNTAX

Показатели	Группа SYNTAX от 0 до 22, n=216 (1)	Группа SYNTAX ≥ 23 , n=114 (2)	p 1-2
Летальные исходы, n (%)	3 (1,4)	17 (14,9)	<0,0001
ФП, n (%)	8 (3,7)	19 (16,7)	<0,0001
ФЖ, n (%)	7 (3,2)	14 (12,3)	0,003
НВК (no-reflow), n (%)	5 (2,3)	8 (7,0)	0,023
Острый тромбоз КА, n (%)	1 (0,5)	4 (3,5)	0,036
ГЭ, n (%)	6 (2,8)	15 (13,2)	0,001
ОНМК во время ИМ	1 (0,5)	5 (4,4)	0,020
Отеки легких, n (%)	9 (4,2)	15 (13,2)	0,006
Плевральные выпоты, n (%)	5 (2,3)	15 (13,2)	<0,0001
Острая аневризма ЛЖ, n (%)	5 (2,3)	10 (8,8)	0,007
Сердечная астма, n (%)	3 (1,4)	11 (9,6)	0,001
Тромбозы стентов, n (%)	0 (0)	4 (3,5)	0,014
Класс СН по Killip $\geq$ II, n (%)	18 (8,3)	24 (21,1)	0,002

Сокращения: ГЭ — гипоксическая энцефалопатия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, НВК — невозобновление кровотока, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ФЖ — фибрилляции желудочков, ФП — фибрилляции предсердий.

(OR=10,8; 95% CI: 3,0-39,4; p<0,0001), ФП (OR=3,9; 95% CI: 1,5-9,9; p=0,004) и ФЖ (OR=3,7; 95% CI: 1,3-10,2; p=0,013), невозобновления кровотока (no-reflow) (OR=3,6; 95% CI: 1,1-11,7; p=0,036), отеков легких (OR=3,0; 95% CI: 1,2-7,6; p=0,018), плевральных выпотов (OR=4,3; 95% CI: 1,4-13,1; p=0,010), острых аневризм левого желудочка (OR=3,9; 95% CI: 1,2-12,3; p=0,022), сердечной астмы (OR=5,8; 95% CI: 1,4-23,6; p=0,014), и сердечной недостаточности по Killip $\geq$ II класса (OR=2,6; 95% CI: 1,3-5,2; p=0,008). Не обнаружено прогностической значимости показателя SYNTAX ≥ 23 в отношении острых тромбозов коронарных артерий во время эндоваскулярных вмешательств (p=0,096), развития гипоксических энцефалопатий

(p=0,056), ОНМК во время госпитального этапа ОИМ-пСТ (p=0,085), а также тромбозов стентов (p=0,995).

Обсуждение

Полученные нами данные о прогностической значимости SYNTAX ≥ 23 в отношении летальных событий у пациентов с ОИМпСТ во время госпитализации перекликаются с результатами исследований, продемонстрировавших, что уровень шкалы SYNTAX ≥ 23 в сравнении с SYNTAX ≤ 22 ассоциирован с достоверно большей частотой смерти у больных ИМ на протяжении 12 месяцев наблюдения, а также, что высокий уровень шкалы SYNTAX является независимым фактором риска внутрибольничной сердечно-

сосудистой смертности при ОИМпST после проведения первичной ангиопластики [6, 7]. В доступной литературе мы не нашли сведений о выявленных нами связях умеренного и тяжелого поражения коронарного русла по шкале SYNTAX с осложнениями госпитального этапа ИМ — ФП и ФЖ, а также с возникновением острых аневризм левого желудочка. Известно, что предсердная ишемия, возникающая при остром ИМ, приводит к существенным электрофизиологическим изменениям в предсердиях и является субстратом для возникновения ФП [8]. Ранее было продемонстрировано, что атеросклеротические поражения левой и правой коронарных артерий являются независимыми предикторами возникновения ФП при ИМ [9]. Кроме этого, возникновение ФЖ при ИМ прямо связано с количеством пораженных венечных артерий [10]. Полученные нами данные также отражают влияние тяжелого поражения коронарного русла на возникновение этих жизнеугрожающих аритмий при ИМ.

По результатам настоящего исследования выявлено, что уровень шкалы SYNTAX ≥ 23 является предиктором невозобновления кровотока (no-reflow) после эндоваскулярного лечения пациентов ОИМпST. Известно, что феномен невозобновления кровотока (no-reflow) заключается в отсутствии восстановления адекватного кровотока в миокарде после успешной реканализации, связанной с инфарктом артерии и обусловлен эмболизацией мелких сосудов коронарного русла [11]. В исследовании Sahin D.Y. et al. [12] продемонстрировано, что величина показателя SYNTAX, наряду с СД и передней локализацией ИМ, является независимым предиктором возникновения этого феномена. Таким образом, пациенты с ОИМпST и показателем SYNTAX ≥ 23 являются группой высокого риска невозобновления кровотока (no-reflow) после эндоваскулярного лечения.

Выявленные в настоящем исследовании высокие прогностические значимости показателя шкалы SYNTAX ≥ 23 в отношении развития отеков легких, плевральных выпотов, острых аневризм левого желудочка, сердечной астмы, и сердечной недостаточности по Killip $\geq$ II класса отражают прямую зависимость тяжести острой сердечной недостаточности от степени поражения коронарного русла при ИМ. Ранее продемонстрировано, что у больных ОИМпST, подвергшихся первичным чрескожным коронарным вмешательствам, тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ≥ 23 ассоциируется с большей частотой развития острой сердечной недостаточности Killip 2 по сравнению с оценкой по шкале SYNTAX ≤ 22 [13]. В связи с этим, больные ОИМпST и уровнем шкалы SYNTAX ≥ 23 относятся к особо угрожаемой категории по развитию тяжелой острой сердечной недостаточности после эндоваскулярного лечения.

Заключение

Таким образом, умеренное и тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX является независимым прогностическим фактором для наступления летальных событий, аритмий, невозобновления кровотока (no-reflow), отеков легких, плевральных выпотов, острых аневризм левого желудочка, сердечной астмы, и сердечной недостаточности по Killip $\geq$ II класса на госпитальном этапе у пациентов с ИМ после эндоваскулярного лечения. Научная новизна проведенного исследования заключается в выявлении прямых ассоциаций умеренного и тяжелого поражения коронарного русла по шкале SYNTAX с возникновением на госпитальном этапе ОИМпST после эндоваскулярного лечения фибрилляций предсердий и желудочков, а также с формированием острых аневризм левого желудочка.

Литература

1. Yarokhno NN, Bondareva ZG, Nikolaev KY. Acute myocardial infarction: new opportunities of early diagnosis, treatment and prognosis. Novosibirsk: Sibmedizdar NGMU. 2011. Russian (Н.Н. Ярохно, З.Г. Бондарева, К.Ю. Николаев. Острый инфаркт миокарда: новые возможности ранней диагностики, лечения и прогноза. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ. 2011).
2. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, et al. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (14): 1219-30.
3. Yang CH, Hsieh MJ, Chen CC, et al. The prognostic significance of SYNTAX score after early percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute ST elevation myocardial infarction. Heart Lung Circ 2013; 22 (5): 341-5.
4. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention 2005; 1: 219-27.
5. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. EuroIntervention 2009; 5: 50-56.
6. Tarasov RS, Ganiukov VI, Shushpannikov PA, et al. Outcomes of different strategies of revascularization in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation in multivessel depending on the severity of stenosis of coronary disease on a scale "SYNTAX". Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 31-7. Russian (Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков, П.А. Шушпанников и др. Исходы различных стратегий реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале "SYNTAX" Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 31-7).
7. Kul S, Akgul O, Uyarel H, et al. High SYNTAX score predicts worse in-hospital clinical outcomes in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Coron Artery Dis 2012; 23(8): 542-8.
8. Alasady M, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Myocardial infarction and atrial fibrillation: importance of atrial ischemia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013; 6(4): 738-45.
9. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. Heart Rhythm 2011; 8(7): 955-60.
10. Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5(3): 506-13.
11. Vrints CJ. Pathophysiology of the no-reflow phenomenon. Acute Card Care 2009; 11(2): 69-76.
12. Şahin D.Y, Gür .M, Elbasan Z, et al. SYNTAX score is a predictor of angiographic no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis 2013; 24(2): 148-153.
13. Tarasov RS, Ganiukov VI, Shilov AA, et al. Prognostic value of SYNTAX score for outcomes and revascularization strategy choice in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel coronary artery disease. Ter Arkh 2012; 84(9): 17-21. Russian (Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков, А.А. Шилов и др. Прогностическая значимость шкалы SYNTAX в оценке исходов и выбора тактики реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. Тер. 2012; 84(9): 17-21).

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ БЛОК-СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА. ЧАСТЬ I

Алиева М. Г.¹, Саидов М. З.², Абдуллаев А. А.², Хасаев А. Ш.², Адуева С. М.¹

Цель. Разработка блок-схемы краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода острого коронарного синдрома (ОКС) в Q-инфаркт миокарда на госпитальном этапе.

Материал и методы. В работу были включены 68 пациентов с диагнозом ОКС. В качестве прогностических факторов выступали наиболее информативные интервалы концентраций показателей субклинического неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений в иммунной системе и сывороточные кардиомаркеры. Для тестирования вышеобозначенных показателей использовался метод твёрдофазного иммуноферментного анализа. Рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с доверительными интервалами (ДИ), величина абсолютного риска (АР), диагностическая эффективность (ДЭ) использованных методов в отношении клинического исхода ОКС в Q-ИМ в связи с изучаемым фактором риска (интервалы концентраций показателей). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 6,0), а также "Biostat 4.03".

Результаты. На основании комплексного анализа полученных результатов была сформирована итоговая блок-схема краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ. В неё вошли наиболее информативные интервалы концентраций изученных показателей. Персонифицированный краткосрочный прогноз клинического исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе связан с интервалами концентраций кардиомаркеров: ТП-I от 2,2 до 2,7 нг/мл, BNP-32 от 1079 до 1270 пг/мл; маркеров воспаления: СРБ от 20 до 25 мг/л, ИЛ-1β от 0,54 до 1,54 пг/мл и TNF-α от 1,1 до 1,6 пг/мл; маркеров эндотелиальной дисфункции: NO от 7 до 11 мкмоль/л, ЭТ от 5 до 6 фмоль/мл, MMP-9 от 270 до 370 нг/мл и TIMP-1 от 140 до 150 нг/мл; иммуномаркеров: НР от 20 до 28 нмоль/л, АТ к КЛ от 15 до 20 ЕД/мл и в 75% случаев встречаются АТ к миокардиальным клеткам. Пациенты, имеющие указанные показатели при поступлении в стационар, являются группой высокого риска в отношении клинического исхода ОКС в Q-ИМ.

Заключение. В случаях, когда при поступлении в стационар значения показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточных кардиомаркеров и иммуномаркеров попадают в интервалы концентраций, указанные в блок-схеме, эти пациенты относятся к группе высокого риска клинического исхода ОКС в Q-ИМ. Это позволяет уже на раннем этапе госпитализации провести лечебные мероприятия в соответствии со стандартами ведения больных с окклюзирующими поражениями коронарных сосудов, обуславливающих крупноочаговый ИМ.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 93–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-93-102>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, Q-инфаркт миокарда, воспаление, эндотелиальная дисфункция, кардиомаркеры, иммуномаркеры, клинический исход.

¹Республиканская больница №2, Центр специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП), Махачкала; ²ГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Россия.

Алиева М. Г. — к.м.н. зав. инфарктным отделением, Саидов М. З.* — д.м.н. профессор, зав. кафедрой патофизиологии, Абдуллаев А. А. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой кардиологии и семейной медицины, Хасаев А. Ш. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Адуева С. М. — врач-лаборант.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

marat2002@pochta.ru

ОКС — острый коронарный синдром, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ОР — относительный риск, АР — абсолютный риск, ДИ — доверительный интервал, ДЭ — диагностическая эффективность, Se — диагностическая чувствительность, Sp — диагностическая специфичность, PVP — прогностичность положительного результата, PVN — прогностичность отрицательного результата, r — коэффициент корреляции, ТП-I — тропонин I, СРБ — С-реактивный белок, BNP-32 — мозговой натрий-уретический пептид, ИЛ-1β — интерлейкин 1β, TNF-α — тумор-некротический фактор-α, NO — оксид азота, ЭТ — эндотелин, ГЦ — гомоцистеин, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа — 9, TIMP-1 — ингибитор матриксной металлопротеиназы — 1, НР — неоптерин, АТ к КЛ — антитела к кардиолипину, АТ к МК — антитела к миокардиоцитам.

Рукопись получена 22.12.2014

Рецензия получена 24.12.2014

Принята к публикации 31.12.2014

PROGNOSTIC BLOCK-SCHEME OF CLINICAL OUTCOME OF ACUTE CORONARY SYNDROME INTO Q-MYOCARDIAL INFARCTION. PART I

Alieva M. G.¹, Saidov M. Z.², Abdullaev A. A.², Khasaev A. Sh.², Adueva S. M.¹

Aim. To develop a block-scheme for short-term personified prognosis of clinical outcome of acute coronary syndrome (ACS) into Q-myocardial infarction at prehospital stage.

Material and methods. Totally 68 patients included with the diagnosis of ACS. As prognostic factors we used the most informative intervals of concentrations of the markers for subclinical nonspecific inflammation, endothelial dysfunction, cardiospecific changes in the immune system and serum cardiomarkers. For testing of those mentioned we used the hard-phased immunoenzyme assay. The relative risk (RR) with confidence intervals (CI) were calculated, as the absolute risk (AR), diagnostic efficacy (DE) of the methods used related to clinical outcomes of ACS into QOMI related to the risk factor studied (intervals of markers concentrations). Statistic processing was done with software Statistica 6.0 and Biostat 4.03.

Results. Depending on the complex analysis of the results we formulated a block-scheme of short-term personified prognosis of clinical outcome of ACS into Q-MI. The scheme included the most informative intervals of concentrations. Personified short-term prognosis of clinical outcome of ACS into Q-MI and prehospital stage was related to the concentrations of cardiomarkers: TP-I from 2.2 to 2.7 ng/ml, BNP-32 from 1079

to 1270 pg/ml; inflammation markers: CRP from 20 to 25 mg/L, IL-1β from 0.54 to 1.54 pg/ml and TNF-α from 1.1 to 1.6 pg/ml; endothelial dysfunction markers: NO from 7 to 11 mcM/L, ET from 5 to 6 fM/ml, MMP-9 from 270 to 370 ng/ml and TIMP-1 from 140 to 150 ng/ml; immunomarkers: NP from 20 to 28 nM/ml, AB to KL from 15 to 20 U/ml and in 75% cases there are AB to cardiomyocytes. Patients having these parameters at their admission are in the higher risk group of clinical outcome ACS into Q-MI.

Conclusion. In the cases when at admission the parameters of inflammation, endothelial dysfunction, serum cardiomarkers and immunomarkers match with the intervals of concentrations mentioned in the block-scheme, these patients are in the group of higher risk of outcome ACS into Q-MI. This lets even at earlier stage of hospitalization to perform the treatment procedures in accordance with the standards of treatment of the patients with occluding lesions of coronary arteries, that lead to a large focus of MI.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 93–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-93-102>

Key words: acute coronary syndrome, Q-myocardial infarction, inflammation, endothelial dysfunction, cardiomarkers, immunomarkers, clinical outcome.

¹Republic Hospital №2, Center for Specialized Urgent Medical Care, Makhachkala;
²SBEI HPE Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia.

Проблема разработки прогностических критериев клинических исходов острого коронарного синдрома (ОКС) в краткосрочной перспективе, в частности, в Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ) на госпитальном этапе является одной из самых актуальных в сфере ургентной кардиологии. С этой целью используется анализ факторов риска коронарной болезни сердца, результаты регистров и прогностических шкал риска (РЕКОРД, PURSUIT, TIMI, GRACE и др.), учёт данных ЭКГ-исследований (элевация сегмента ST), разнообразные лабораторные показатели (СРБ, ТНФ- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и др.) [1-4]. С учётом того, что основной причиной введения в кардиологическую практику диагноза “ОКС” явилась необходимость срочной оценки клинического состояния больного и безотлагательного принятия решения о способах оптимальной терапии, включая методы чрескожных вмешательств, актуальность краткосрочного персонализированного прогноза клинических исходов ОКС становится неоспоримой. Краткосрочный персонализированный прогноз клинических исходов ОКС позволяет определить вероятность дестабилизации атеросклеротической бляшки и, соответственно, окклюзирующих поражений коронарных сосудов (Q-ИМ, не Q-ИМ, нестабильные формы стенокардии) и/или коронарной патологии с той или иной степенью компенсации (стабильные формы стенокардии), а также трансформации ОКС в некоронарогенные формы поражения миокарда (не ИБС). Основанием для подобных прогнозов являются достаточно автономные патогенетические механизмы каждой из нозологических форм по исходам ОКС. Последнее обстоятельство определяет дифференцированный подход и к медикаментозной терапии. Известно, что ОКС $\downarrow$ ST закономерно трансформируется в нестабильную стенокардию или ИМ без подъёма сегмента ST, результатом ОКС $\uparrow$ ST является ИМ с подъёмом сегмента ST. В первом случае формируется картина не Q-ИМ, во втором — крупноочаговый ИМ с формированием патологического зубца Q [5].

Пусковым механизмом исхода ОКС в Q-ИМ являются дестабилизация атеросклеротической бляшки, истончение покрышки бляшки с последующим разрывом и тромбообразованием, что приводит к окклюзии коронарной артерии, ишемии и некрозу соответствующего бассейна васкуляризации миокарда. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что патогенетической основой дестабилизации атеросклеротической бляшки и тромбообразования и, соответственно, прогноза исхода ОКС, является активация механизмов неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, индукции выработки сывороточных

кардиомаркёров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета [6-8]. Очевидно, что максимальная прогностическая мощност критериев краткосрочного персонализированного прогноза исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе может быть достигнута на основании анализа параметров вышеперечисленных процессов. Важной особенностью подобных прогностических блок-схем является учёт патогенетической автономии исхода ОКС в Q-ИМ.

Целью настоящего исследования явилась разработка блок-схемы персонализированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе на основе учёта показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточных кардиомаркёров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета.

Материал и методы

В данное исследование были включены 68 пациентов, поступивших в инфарктное отделение Республиканской больницы №2 Центра специализированной экстренной медицинской помощи (ЦСЭМП) г. Махачкалы за период с 2011 по 2013гг. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000г. У всех пациентов, которые были в состоянии дать письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после ознакомления с условиями его проведения, это согласие было получено. Протоколы обследования больных были одобрены этическим комитетом Дагестанской государственной медицинской академии.

Критериями включения в исследование были: диагноз “ОКС” при поступлении, а также верифицированный клинический исход ОКС в Q-ИМ.

Критерии исключения из исследования включали: клинические исходы ОКС в другие формы кардиальной патологии, пациенты с сопутствующей патологией других органов и систем, патогенетически не связанных с ОКС, которые могут повлиять на результаты исследования, а также участие пациентов в любом другом исследовании.

Настоящая работа относится к исследованиям типа “случай-контроль”, поскольку в ней сравнивается распространённость предполагаемого фактора риска (интервалы концентраций показателей) клинического исхода ОКС в основной и контрольной группах. Соответственно, пациенты с верифицированным клиническим исходом ОКС в Q-ИМ составили основную группу, а пациенты при поступлении в инфарктное отделение с диагнозом “ОКС” соста-

вили контрольную группу (группу сравнения). При сравнительном анализе в работе также использовалась контрольная группа здоровых доноров ($n=19$).

В качестве прогностических факторов выступали наиболее информативные интервалы концентраций показателей субклинического неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиоспецифических изменений в иммунной системе и сывороточные кардиомаркёры. Поскольку сочетание прогностических факторов даёт более точный прогноз, нежели каждый из факторов, взятый в отдельности, в итоговой прогностической блок-схеме исхода ОКС в Q-ИМ представлены все показатели, обладающие статистической достоверностью.

Выбор наиболее часто встречающегося интервала концентраций изучаемого показателя в данной выборке проводился с применением сводных таблиц, представляющих гистограммы или частотное распределение изучаемых показателей (Microsoft Excel 2007). На основании полученных результатов рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с доверительными интервалами (ДИ) исхода ОКС в Q-ИМ в связи с изучаемым фактором риска (интервалы концентраций показателей). Показатель ОР считался достоверным ($p<0,05$), если ДИ не включал единицу. Рассчитывались и значения абсолютного риска (АР).

Для оценки динамики изменений показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, иммунной системы и кардиомаркеров использовался принцип “до — после”. Больные с верифицированным клиническим исходом ОКС в Q-ИМ составили группу “после”. Эти же больные, но при поступлении в инфарктное отделение, составили группу “до”. Изученные показатели замерялись у больных как “до”, так и “после”.

Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) определяли в соответствии с критериями Killip (1967): I степень тяжести — при отсутствии признаков дисфункции левого желудочка, II степень тяжести — при наличии диастолического ритма галопа и умеренного и среднетяжелого застоя в легких, III степень тяжести — при тяжелом отеке легких, IV степень тяжести — при кардиогенном шоке.

ЭКГ в динамике регистрировалась в 12 отведениях (3 стандартных, 3 усиленных, 6 грудных) на аппарате “Cardiovit AT-2” в первые минуты от начала госпитализации и далее ежедневно. Изменения сегмента ST оценивали по степени его суммарного смещения в отведениях II, III, AVF (V5) и в отведениях I, AVL (V6). При анализе состояния сегмента ST определяли точку перехода комплекса QRS в сегмент RST и измеряли смещение сегмента RS-T (в мм) вверх или вниз от изоэлектрической линии. Изучали наличие патологического зубца Q, а также формирование глубокого (“коронарного”) отрицательного зубца T. Объемным ЭКГ-признаком постинфарктного кардио-

склероза являлось наличие патологического зубца Q и/или отрицательного “коронарного” зубца T при стабильном расположении сегмента ST на изолинии.

ЭхоКГ в динамике выполняли на аппаратах “Acuson”, Германия и “Sonos 2500”, Hewlett Packard, в М- и В-режимах в стандартных ЭхоКГ-позициях парастернальным и апикальным доступами.

Показатели неспецифического субклинического воспаления. Уровень сывороточного СРБ определяли с использованием наборов “С-реактивный белок, латекс тест”, ООО “Ольвекс Диагностикум”, а также хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST, USA, результат выражался в мг/мл. Уровень сывороточного ИЛ-1 β в пг/мл определяли методом твёрдофазного ИФА, “сэндвич” — вариант, с применением моно- и поликлональных АТ к ИЛ-1 β . Работу проводили на наборах ИФА ЗАО “Вектор-Бест”, набор реагентов А-8766. Уровень сывороточного TNF- α в пг/мл определяли методом ИФА на наборах “Human TNF- α Platinum ELISA” компании “Bioscience”, Austria, кат. №BMS223.

Показатели эндотелиальной дисфункции. Сывороточный уровень оксида азота (NO) определяли на наборах реагентов “Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite” компании “R&D Systems, Inc.”, кат. №KGE001. Результат выражался в мкмоль/л, основной фильтр — 545 нм, референс-фильтр — 630 нм. Уровень эндотелина (ЭТ) в мкмоль/л в сыворотке крови определяли методом ИФА на наборах “Endothelin (1-21) “Biomedica Gruppe”, Austria, кат. №BI-20052.

Уровень гомоцистеина (ГЦ) в мкмоль/л в сыворотке крови определяли на наборах твёрдофазного конкурентного ИФА “Homocysteine EIA” компании “Axis-Shield Diagnostics Ltd.”, кат. №414-8880.

Сывороточный уровень матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в нг/мл определяли на наборах количественного твёрдофазного ИФА типа “сэндвич” “Quantikine ELISA, Human MMP-9” компании “R&D Systems, Inc.”, кат. №DMP900.

Сывороточный уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1) также в нг/мл определяли на наборах количественного твёрдофазного ИФА типа “сэндвич” “Human TIMP-1 Platinum ELISA” компании “Bioscience”, Austria, кат. №BMS2018.

Кардиоспецифические показатели системы иммунитета. Уровень неоптерина (НП) в сыворотке крови в нмоль/л определяли методом конкурентного ИФА на наборах “Neopterin ELISA” компании “IBL International GmbH”, Germany, кат. №RE59321.

Уровень сывороточных антител к кардиолипину (КЛ) в ЕД/мл определяли с помощью набора непрямого твёрдофазного ИФА “Anti-Cardiolipin IgG/IgM Orgentec” Germany, кат. №416-5150 (ORG515).

Антитела к миокардиальным клеткам определяли с помощью набора для полуколичественного опреде-

ления антител к миокардиоцитам в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции “Anti-Heart Antibody IFA” “IMMCO Diagnostics, Inc.” USA, кат. №1101H. На 6-луночных слайдах со срезами ткани сердца крыс тестировали наличие антител к миокардиоцитам методом непрямой иммунофлуоресценции. Результат анализировался в люминесцентном микроскопе и выражался в полуколичественном виде. В случае яркого свечения препарата результат обозначался в три +, средней интенсивности — в два + и слабое свечение обозначалось в один +.

Сывороточные уровни кардиомаркеров. Качественный анализ на тропонин I в сыворотке или плазме крови определяли на наборах ACON компании “ACON Laboratories, Inc.” CA, USA. Количественный анализ на тропонин I проводился хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST, USA, диапазон измерений от 0,001 до 50 нг/мл. На этом же анализаторе определяли уровень креатинфосфокиназы (КФК), диапазон измерений от 2 до 500 мкмоль/л.

Сывороточный уровень мозгового натрий-уретического пептида (BNP-32) в пг/мл определяли с использованием наборов реагентов “Peptide Enzyme Immunoassay (EIA), BNP-32”, Peninsula Laboratories, LLC, CA, USA. кат. №S-1194.

Статистическая обработка полученных результатов. Обработку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica (версия 6,0), а также “Biostat 4.03”. База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007.

Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 25;75-процентилями. Для определения достоверности различий между двумя сравниваемыми выборками использовался Т-критерий Манна-Уитни. При множественных сравнениях использовали критерии Крускала-Уоллеса и Данна. Корреляционную взаимосвязь между изученными параметрами определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Сила связи определялась величиной r: слабая $r < 0,3$, средней силы — r от 0,3 до 0,7 и сильная — $r > 0,7$.

Операционные характеристики использованных методов исследования рассчитывались на основании данных четырёхпольных таблиц (латинский квадрат). Эти характеристики представлены: показателями диагностической чувствительности ($Se = A/(A+C)$), показателями диагностической специфичности ($Sp = D/(D+B)$), показателями прогностичности положительного результата ($PVP = A/(A+B)$), показателями прогностичности отрицательного результата ($PVN = D/(D+C)$, показателями диагностической эффективности ($ДЭ = A+D/n$, где А — истинно-положительный результат, В — ложно-положитель-

ный результат, С — ложно-отрицательный результат, D — истинно-отрицательный результат, n — количество пациентов по данным четырёхпольной таблицы.

Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Диагноз Q-ИМ ставился на основании клинико-анамнестических, электрокардиографических и биохимических данных (критерии ВНОК и Европейского общества кардиологов, 2007г). У всех больных был констатирован болевой синдром в грудной клетке, возникший в покое, не купирующийся нитратами и продолжительностью более 20 минут. Время от начала приступа до прибытия в стационар варьировало от 1 до 12 часов. Стенокардия в анамнезе встречалась в 32% случаев, инфаркт миокарда — в 18% случаев и инфаркт мозга — в 11% случаев. Артериальная гипертензия сопровождалась большей части больных — в 72% случаев. Длительность ИБС в данной выборке больных колебалась от 1 до 4 лет. У подавляющего большинства больных присутствовали факторы риска — сахарный диабет, курение, хронические стрессы, сидячий образ жизни, а также избыточная масса тела. Индекс атерогенности не претерпевал существенных изменений и составил $2,9 \pm 0,5$. Почти у половины больных определялся класс I сердечной недостаточности по Killip, выраженная сердечная недостаточность (IV класс) констатирована у 12% пациентов. У всех пациентов определялись признаки нарушения сердечного ритма.

На ЭКГ определялся рубец QS, элевация сегмента ST с амплитудой $> 0,2$ мВ в двух или более стандартных отведениях и с амплитудой $> 0,1$ мВ в других отведениях и отрицательный рубец T. В сыворотке крови определялось повышение уровней маркёров некроза миокарда (сердечные тропонины T и I, КФК, АСТ).

По результатам ЭхоКГ, фракция выброса была снижена в среднем до 50 ± 6 , нарушение диастолической функции ЛЖ встречалось в 20% случаев. У большей части больных констатирована гипертрофия левого желудочка, кальциноз стенок аорты в 26% случаев и кальциноз левого АВ кольца — в 18% случаев. Конечный диастолический размер ЛЖ составил $5,9 \pm 0,9$, конечный систолический размер ЛЖ — $4,1 \pm 0,7$. Средняя индекса сократимости составила $2,4 \pm 0,1$.

В госпитальный период заболевания всем пациентам была проведена тромболитическая терапия стрептазой или альтеплазой, а также терапия антиагрегантами и антикоагулянтами. После стабилизации гемодинамики и при отсутствии противопоказаний больным назначались ИАПФ (преимущественно каптоприл и эналаприл), β -адреноблокаторы (преимущественно метопролол, карведилол и беталокзок), нитраты пролонгированного действия (нитросорбид в дозе 40-100 мг в сутки).

Таблица 1

Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёры у больных с ОКС при поступлении в стационар и у больных с исходом ОКС в Q-ИМ

Кардиомаркеры	Больные ОКС при поступлении в стационар Ме (25;75 процентиля), n=68	Больные с исходом ОКС в Q-ИМ Ме (25;75 процентиля), n=32
Тропонин I, нг/мл	1,9 (1,2;1,8)*	2,5 (2,2;2,9)
АСТ, мкмоль/л	0,34 (0,27;0,4)	0,29 (0,23;0,54)
КФК, мкмоль/л	пол. в 25% случаев	пол. в 100% случаев
BNP-32, пг/мл	80 (30;150)*	1150 (610;2435)
Маркеры воспаления		
СРБ, мг/л	15 (15;25)	20 (17,5;22,5)
ИЛ-1β, пг/мл	2,12 (0,95;3,34)	0,62 (0,58;2,6)
ТНФ-α, пг/мл	1 (1;1,4)	1,2 (0,9;1,2)
Маркеры эндотелиальной дисфункции		
NO, мкмоль/л	12,08 (7,08;16)	10,6 (9;13,2)
ЭТ, фмоль/мл	2,21 (1,4;3,4)	1,9 (1;9,8)
ГЦ, мкмоль/л	16 (14,2;19)	15 (17,5;18)
ММР-9, нг/мл	450 (290;690)	340 (305;715)
ТИМР-1, нг/мл	106,2 (96,2;116,5)*	141,5 (125,2;142,6)
Иммуномаркеры		
НП, нмоль/л	25,4 (19,3;33,5)	19,5 (19,3;27,2)
Ат к кардиолипину, ЕД/мл	5,8 (4,5;7,1)*	15,2 (10,2;28,5)
Ат к миокардиальным клеткам	в 59% случаев	в 75% случаев

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с группой больных с исходом ОКС в Q-ИМ (Т-критерий Манна-Уитни).

Терапию аспирином в дозе 75-170 мг в сутки получали все пациенты. По показаниям применяли диуретики, антагонисты кальция, сердечные гликозиды, антиаритмические средства. До начала тромболизиса больные получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг. Дальнейшие дозы клопидогрела составляли 75 мг в сутки.

Показатели субклинического неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомаркеров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета в общей группе больных ОКС при поступлении и в группе больных с верифицированным клиническим исходом ОКС в Q-ИМ представлены в таблице 1.

Результаты весьма демонстративны. Прежде всего, из всех изученных кардиомаркеров в группе больных с Q-ИМ определялось достоверное увеличение сыровоточного уровня тропонина I ($p < 0,01$). Такой же уровень достоверности определяется и в отношении показателя степени сердечной недостаточности — BNP-32, медиана в исследуемой группе больных составила 1150 (610;2435) против 80 (30;150) в группе контроля. Совершенно очевидно, что исход ОКС в Q-ИМ сопровождается выраженным нарастанием сердечной недостаточности, максимальной именно в данной группе больных. Также внимание вызывают позитивные результаты на КФК у всех исследованных больных.

Вариации ни одного из исследованных маркёров воспаления (СРБ, ИЛ-1β, ТНФ-α) не достигали ста-

тистически достоверных значений в опытной и контрольной группах больных. Однако это не означает, что изучение интервалов концентраций маркёров воспаления в сыворотке крови не будет информативным в отношении прогноза исхода ОКС в Q-ИМ.

Из маркеров эндотелиальной дисфункции достоверного уровня в сторону повышения в опытной группе достигает концентрация ТИМР-1 в сыворотке крови ($p < 0,01$). Показателем выраженного нарушения регуляции тонуса сосудов у больных ОКС с исходом в Q-ИМ является тенденция к синергичному снижению сыровоточных уровней физиологических антагонистов тонуса сосудов — NO и ЭТ.

Из кардиоспецифических изменений в системе иммунитета наиболее выраженными являются показатели аутоиммунного ответа на антигенные субстанции некротизированного миокарда. Определяется почти 3-кратное увеличение АТ к КЛ ($p < 0,01$) и в 75% случаев определяются АТ к миокардиальным клеткам, преимущественно фибриллярного типа.

Результаты сравнительного анализа исследованных показателей в группе больных с клиническим исходом ОКС в Q-ИМ при поступлении в стационар (“до”) и после выписки (“после”) представлены в таблице 2.

Данные таблицы отражают динамику исследованных показателей на госпитальном этапе. Из кардиомаркеров наиболее демонстративна динамика тропо-

Таблица 2

**Показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции,
системы иммунитета и кардиомаркеры у больных с Q-ИМ (“до — после”)**

Кардиомаркеры	При поступлении в стационар (“до”) Ме (25;75 процентиля), n=32	Исход ОКС в Q-ИМ (“после”) Ме (25;75 процентиля), n=32	Контрольная группа здоровых доноров Ме (25;75 процентиля), n=19
Тропонин I, нг/мл	2,7 (2,3;3,9)	2,5 (2,2;2,9)	отр
АСТ, мкмоль/л	0,38 (0,27;0,45)	0,29 (0,23;0,54)	0,24 (0,1;0,3)
КФК, мкмоль/л	пол. в 100% случаев	пол. в 100% случаев	отр
BNP-32, пг/мл	1850 (945;4515)**	1150 (610;2435)**	30 (30;50)
Маркеры воспаления			
СРБ, мг/л	25 (20;35)	20 (17,5;22,5)	отр
ИЛ-1 β , пг/мл	0,96 (0,48;1,16)	0,62 (0,58;2,6)	1,1 (0,95;3,3)
ТНФ- α , пг/мл	0,6 (0,4;1)	1,2 (0,9;1,2)	2,2 (1,8;2,6)
Маркеры эндотелиальной дисфункции			
NO, мкмоль/л	12,6 (10,3;23,7)	10,6 (9;13,2)*	19,7 (10,9;29)
ЭТ, фмоль/мл	0,38 (0,35;3,7)* ^x	1,9 (1;9,8)	2,08 (1,6;2,6)
ГЦ, мкмоль/л	13,7 (13,5;15,5)**	15 (17,5;18)**	1,56 (1,4;1,73)
ММР-9, нг/мл	910 (600;1135)** ^x	340 (305;715)	370 (320;420)
ТИМР-1, нг/мл	110 (108;123)** ^x	142 (125;142,6)**	60 (60;79,5)
Иммуномаркеры			
НП, нмоль/л	37 (35,3;39,5)** ^x	19,5 (19,3;27,2)	17 (16;20)
АТ к кардиолипину, ЕД/мл	4,3 (3,8;9,5) ^x	15,2 (10,2;28,5)**	5 (5;5)
АТ к миокардиальным клеткам	в 60% случаев	в 75% случаев	отр

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (критерии Крускала-Уоллиса и Данна); ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (критерии Крускала-Уоллиса и Данна); ^x — $p < 0,05$ по сравнению с больными с исходом ОКС в Q-ИМ (критерии Крускала-Уоллиса и Данна).

нина I и BNP-32. Во-первых, показатели “до” и “после” достоверно выше по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Во-вторых, к моменту выписки из стационара у больных ОКС с исходом в Q-ИМ определяется чёткая тенденция к снижению концентрации тропонина I и BNP-32 в сыворотке крови. Очевидно, что подобная тенденция является отражением эффективности лечения, проводимого в стационаре.

Все исследованные маркеры неспецифического субклинического воспаления при мониторинговании пациентов на госпитальном этапе не претерпевали существенных изменений. Отметим лишь тенденцию к увеличению уровня ТНФ- α в сыворотке крови к моменту выписки из стационара.

Что же касается маркеров эндотелиальной дисфункции, то выявляются интересные закономерности. Если при сравнении общей группы больных ОКС при поступлении и группы больных ОКС с исходом в Q-ИМ достоверные изменения определяются по отношению только к одному показателю — ТИМР-1, то мониторингование больных опытной группы (“до” и “после”) выявляет изменения в динамике уже всех исследованных параметров. Видно снижение уровня NO (“после”), достигающего статистически достоверного уровня по сравнению с контрольной группой здоровых доноров, $p < 0,05$. Определяется достоверное снижение уровня ЭТ при поступлении в стационар (“до”), причём по сравнению с этапом выписки боль-

ных (“после”) и с контрольной группой здоровых доноров, $p < 0,05$. Диаметрально противоположные изменения констатируются в отношении ММР-9. При поступлении в стационар (“до”) показатели ММР-9 достоверно превышали аналогичные показатели как при выписке (“после”), так и в контрольной группе. Вероятно, стационарное лечение стабилизирует уровень этой деструктивной металлопротеиназы. Вполне объяснимо в этой ситуации поведение физиологического ингибитора ММР-9 — ТИМР-1: достоверное снижение уровня “до” и повышение “после”. Однако и в том, и в другом случаях значения ТИМР-1 были достоверно выше по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Уровень ГЦ в опытной группе также достоверно превышал аналогичные показатели здоровых доноров.

Не менее интересна динамика иммуномаркеров. В процессе лечения на госпитальном этапе значения НП достоверно ($p < 0,05$) снижались и достигали минимального уровня при выписке. Напротив, уровень АТ к КЛ к моменту выписки достоверно увеличивался ($p < 0,05$), что вполне логично, учитывая, что для индукции АГ-специфического иммунного ответа необходим срок от 7 дней и более. Обращает на себя внимание и тенденция к увеличению уровня АТ к миокардиальным клеткам на госпитальном этапе.

Таким образом, у больных ОКС с клиническим исходом в Q-ИМ определяются безусловные изменения крайне важных, с точки зрения патогенеза, пока-

Таблица 3

Относительный риск исхода ОКС в Q-ИМ по показателям воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёров

Интервалы концентраций	ОР	95% ДИ	p
Тропонин I, от 2,2 до 2,7 нг/мл	6,1	от 2,3 до 16,2	p<0,05
BNP-32, от 1079 до 1270 пг/мл	8,2	от 4,5 до 15,1	p<0,05
СРБ, от 20 до 25 мг/л	3,1	от 1,3 до 8,1	p<0,05
ИЛ-1 β , от 0,54 до 1,54 пг/мл	9,6	от 2,9 до 21,5	p<0,05
ТНФ- α , от 1,1 до 1,6 пг/мл	6,8	от 2,4 до 17,2	p<0,05
NO, от 7 до 11 мкмоль/л	6,9	от 2,3 до 13,6	p<0,05
ЭТ, от 5 до 6 фмоль/мл	8,08	от 4,1 до 15,6	p<0,05
ГЦ, от 10 до 15 мкмоль/л	0,79	от 0,108 до 2,18	p>0,05
ММР-9, от 270 до 370 нг/мл	7	от 1,6 до 17,3	p<0,05
ТИМР-1, от 140 до 150 нг/мл	7,4	от 3,7 до 14,3	p<0,05
НП, от 20 до 28 нмоль/л	4,7	от 1,7 до 12,8	p<0,05
АТ к КЛ, от 15 до 20 ЕД/мл	8,9	от 2,8 до 16,5	p<0,05

Примечание: в таблице представлены диагностически и прогностически наиболее информативные интервалы концентраций показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, системы иммунитета и кардиомаркёров.

Сокращения: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

зателей воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомаркёров и иммуномаркёров. С целью выявления прогностически наиболее информативных интервалов концентраций изученных показателей (с использованием сводных таблиц), нами был проведен частотный анализ этих интервалов в сыворотке крови с последующим расчётом значений ОР (табл. 3).

Все показатели ОР по изученным интервалам концентраций при клиническом исходе ОКС в Q-ИМ были достоверными, за исключением ГЦ. Наибольшими значениями ОР отличались BNP-32, ЭТ, ИЛ-1 β и АТ к КЛ, т.е. показатели, отражающие фундаментальные патогенетические основы исхода ОКС в Q-ИМ, а именно: сердечной недостаточности, воспаления, эндотелиальной дисфункции и аутоиммунного ответа на антигенные субстанции кардиомиоцитов. С учётом статистически достоверного уровня ОР, все интервалы концентраций изученных показателей были включены в итоговую блок-схему клинического исхода ОКС в Q-ИМ.

Операционные характеристики и прогностичность наиболее информативных интервалов концентраций изученных показателей имели неплохие значения. Максимальные уровни по прогностичности положительного результата (более 60%), имели интервалы концентраций ММР — 9 от 270 до 370 нг/мл — 86%, ЭТ — от 5 до 6 фмоль/мл (75%), ИЛ-1 β — от 0,54 до 1,54 пг/мл (75%), NO — от 7 до 11 мкмоль/л (67%) и АТ к КЛ — от 15 до 20 ЕД/мл (67%). Диагностическая эффективность также выглядела достаточно убедительно.

Что касается корреляционных взаимосвязей изученных показателей, то сильной положительной корреляционной связью обладали пары: ТП-I — ГЦ ($r=0,988$, $p=0,01$), ТП-I — ТИМР-1 ($r=0,887$, $p=0,03$),

BNP-32 — АТ к КЛ ($r=0,988$, $p=0,01$), СРБ — НП ($r=0,802$, $p=0,01$), NO — ЭТ ($r=1,000$, $p=0,000$), NO — НП ($r=1,000$, $p=0,000$), ЭТ — НП ($r=1,000$, $p=0,000$) и некоторые другие. Каждая из представленных связей имеет под собой интересное обоснование с той или иной степенью научных спекуляций. Однако факт их наличия говорит о безусловном многообразии патогенетических механизмов ОКС с клиническим исходом в Q-ИМ.

На основании комплексного анализа представленных результатов была сформирована итоговая блок-схема краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ (таблица 4).

В прогностическую блок-схему вошли наиболее информативные интервалы концентраций патогенетически важных показателей, имеющих статистически достоверные значения ОР, достаточно высокие значения абсолютного риска, диагностической эффективности, приемлемые операционные характеристики использованных тестов и прогностичности полученных результатов, а также имеющие достоверные сильные корреляционные взаимосвязи.

Персонифицированный краткосрочный прогноз клинического исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе связан с интервалами концентраций (точки разделения):

— кардиомаркёров: ТП-I от 2,2 до 2,7 нг/мл, BNP-32 от 1079 до 1270 пг/мл;

— маркеров воспаления: СРБ от 20 до 25 мг/л, ИЛ-1 β от 0,54 до 1,54 пг/мл и ТНФ- α от 1,1 до 1,6 пг/мл;

— маркеров эндотелиальной дисфункции: NO от 7 до 11 мкмоль/л, ЭТ от 5 до 6 фмоль/мл, ММР-9 от 270 до 370 нг/мл и ТИМР-1 от 140 до 150 нг/мл;

Таблица 4

Блок-схема персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ

	Кардиомаркеры	Маркеры воспаления	Маркеры эндотелиальной дисфункции	Иммуномаркеры
Тропонин I	от 2,2 до 2,7 нг/мл			
BNP-32	от 1079 до 1270 пг/мл			
СРБ		от 20 до 25 мг/л		
ИЛ-1 β		от 0,54 до 1,54 пг/мл		
ТНФ- α		от 1,1 до 1,6 пг/мл		
NO			от 7 до 11 мкмоль/л	
ЭТ			от 5 до 6 фмоль/мл	
MMP-9			от 270 до 370 нг/мл	
TIMP-1			от 140 до 150 нг/мл	
НП				от 20 до 28 нмоль/л
АТ к КЛ				от 15 до 20 ЕД/мл
АТ к МК				+75% случаев

— иммуномаркеров: НП от 20 до 28 нмоль/л, АТ к КЛ от 15 до 20 ЕД/мл и в 75% случаев встречаются АТ к миокардиальным клеткам.

Пациенты, имеющие указанные показатели при поступлении в стационар (точка отсчёта), являются *группой высокого риска* в отношении клинического исхода ОКС в Q-ИМ (конечная точка).

Вычислив *общие* операционные характеристики тестов и *общий* ОР, получим формулу краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ на госпитальном этапе по тем интервалам концентраций, которые указаны в таблицах:

— по блоку кардиомаркеров: Se=60%, Sp=87%, PVP=63%, PVN=82%, ДЭ=79%, ОР=7;

— по блоку маркеров воспаления: Se=87%, Sp=81%, PVP=58%, PVN=88%, ДЭ=77%, ОР=6,4;

— по блоку маркеров эндотелиальной дисфункции: Se=64%, Sp=93%, PVP=74%, PVN=87%, ДЭ=84%, ОР=7,3;

— по блоку кардиоспецифических иммуномаркеров: Se=67%, Sp=83%, PVP=57%, PVN=89%, ДЭ=80%, ОР=6,8.

Статистическая мощность представленной формулы достаточна для уверенного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ в практической деятельности врача-кардиолога в случаях, когда выявленные показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиомаркеров и иммуномаркеров попадают в интервалы указанных концентраций. Достоверность прогноза, безусловно, усилит учёт клинико-anamnestических данных и данных ЭКГ-исследований.

Обсуждение

Многообразие и комплексность патогенетических механизмов клинических исходов ОКС послужили

основанием для идентификации некротизирующих поражений миокарда на Q-ИМ и не Q-ИМ. Подобное разделение носит принципиальный характер, подчёркивающий дифференцированный подход к лечебной тактике и ведению этих больных на госпитальном этапе, а также достаточно автономные патогенетические механизмы исходов ОКС в Q-ИМ и не Q-ИМ. Стартовым механизмом исхода ОКС в ИМ является дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим окклюзирующим поражением коронарных артерий. Эти процессы сопровождаются изменениями биомаркёров коронарной патологии [9, 10]. Значимость биомаркёров коронарной патологии подтверждают и результаты когортных наблюдательных программ или регистров различного уровня и предназначения (PURSUIT, TIMI, GRACE, CRUSADE, ADVANCE, CADILLAC, РЕКОРД и др.) [4]. В соответствии с этими данными, наиболее информативными и патогенетически значимыми являются маркёры неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточные кардиомаркёры и кардиоспецифические иммуномаркёры [11-14].

Особенностью настоящего исследования был тот факт, что анализ показателей обозначенных процессов у больных с верифицированным исходом ОКС в Q-ИМ был проведен по сравнению с общей группой ОКС при поступлении в инфарктное отделение Республиканской больницы №2 ЦСЭМП г. Махачкалы, а также то, что была определена динамика изученных показателей по принципу “до-после”. Подобный методологический подход позволил рассчитать значения ОР и абсолютного риска исхода ОКС в Q-ИМ, оценить операционные характеристики использованных методов, корреляционные взаимосвязи и на этом основании разработать блок-схему краткосрочного персонифицированного про-

гноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ (табл. 4). Патогенетические особенности исхода ОКС в Q-ИМ одновременно обозначают и достаточную степень автономности этого процесса. Для клинического исхода ОКС в Q-ИМ характерны такие взаимосвязанные изменения, как достоверное увеличение в сыворотке крови маркера некроза миокарда — тропонина I, а также показателя степени сердечной недостаточности — BNP-32. Однако изменения последнего “до” и “после”, хотя и были статистически недостоверны, тем не менее находились на очень высоком количественном уровне (табл. 2). Этот факт отражает нарастание сердечной недостаточности при исходе ОКС в Q-ИМ, а также высокую информативность этого показателя, что подтверждается и данными литературы [15]. Весьма неоднозначно поведение провоспалительных медиаторов. Несмотря на повышение их сывороточных уровней, особенно СРБ, статистически достоверных различий по сравнению с группой контроля (табл. 1) выявлено не было. Аналогичная картина была получена и при анализе по принципу “до” и “после” (табл. 2). Однако идентификация наиболее часто встречающегося интервала уровня СРБ (от 20 до 25 мг/л) определило 3-кратное повышение риска исхода ОКС в Q-ИМ в опытной группе, по сравнению с контрольной, по указанному интервалу ($OR=3,1$, $p<0,05$). Достаточно высокие значения достоверного ОР были получены и по отношению к другим провоспалительным цитокинам — ИЛ-1 β в интервале концентраций от 0,54 до 1,54 пг/мл и ТНФ- α в интервале концентраций от 1,1 до 1,6 пг/мл. Очевиден вклад активации процесса воспаления в формирование высокого ОР исхода ОКС в Q-ИМ. Хорошо известна информативность и патогенетическая значимость сывороточных маркеров, особенно СРБ, в клинических исходах ОКС [10, 12, 13].

Анализ показателей эндотелиальной дисфункции показал, что особенностью клинического исхода ОКС в Q-ИМ является синергизм изменений уровня NO и ЭТ в исследуемой группе больных по сравнению с общей группой больных ОКС при поступлении в стационар (табл. 1). Однако анализ по принципу “до” и “после” показал, что на этапе верификации исхода ОКС в ИМ (“после”) уровень вазодилатора NO достоверно снижался, в то время как уровень вазоконстриктора ЭТ повышался (табл. 2). Эти данные подчёркивают значение вазоспастического компонента в формировании крупноочагового некроза сердечной мышцы, что подтверждается и данными литературы [9, 10]. Высокое значение ОР, достоверные корреляционные связи позволили включить наиболее прогностически информативный интервал концентраций этих показателей в итоговую блок-схему (табл. 4).

Демонстративны изменения физиологических антагонистов, участвующих в гомеостазе соедини-

тельнотканного компонента коронарных сосудов. Речь идёт о TIMP-1 и MMP-9. Исход ОКС в Q-ИМ сопровождается достоверным увеличением сывороточного уровня TIMP-1 и снижением MMP-9 (табл. 1). Реципрокность изменений этих показателей подтверждается и анализом “до” и “после” (табл. 2). Очевидно, что ингибция активности фермента MMP-9 ингибитором металлопротеиназы 1 (TIMP-1), вызывающего деструкцию соединительнотканной основы коронарных сосудов, носит компенсаторно-адаптивный характер. Патогенетическая значимость и достоверные значения ОР исхода ОКС в Q-ИМ по интервалу сывороточных концентраций TIMP-1 от 140 до 150 нг/мл и MMP-9 от 270 до 370 нг/мл позволили включить эти показатели в итоговую блок-схему.

Полученные результаты подтверждают патогенетическую и прогностическую значимость кардиоспецифических изменений в системе иммунитета. Индукция аутоиммунного ответа на антигенные субстанции некротически изменённого миокарда очевидна. Подтверждением этому являются достоверное увеличение уровня АТ к КЛ (табл. 1) и 75% позитивных случаев на наличие ауто-АТ к миокардиальным клеткам фибриллярного типа. Продукция ауто-АТ при исходе ОКС в Q-ИМ возможна только при условии активации иммунной системы. Увеличение сывороточного уровня НП в исследуемой группе больных вполне согласуется с подобным заключением (табл. 1 и 2). Достаточно убедительно выглядят и значения ОР исхода ОКС в Q-ИМ с учётом интервала сывороточных концентраций АТ к КЛ от 15 до 20 ЕД/мл и НП от 20 до 28 нмоль/л (табл. 3). Это послужило основанием включения указанных показателей в прогностическую блок-схему.

Таким образом, итогом настоящей работы явилось создание блок-схемы персонифицированного краткосрочного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ. Многочисленные публикации по проблеме прогноза исходов ОКС в краткосрочной и отдалённой перспективе, несомненно, вносят весомый вклад в дело улучшения качества медицинской помощи этим пациентам [1, 2, 4, 6, 12]. Однако учёт наиболее информативных интервалов патогенетически значимых показателей исхода ОКС в Q-ИМ существенно повышает статистическую мощность и практическую значимость представленной блок-схемы.

Заключение

Клинический исход ОКС в Q-ИМ сопровождается изменениями показателей неспецифического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, сывороточных кардиомаркеров и кардиоспецифических изменений в системе иммунитета. Характер этих изменений и достоверные корреляционные связи подтверждают определённую автономность данного

исхода. Выявление наиболее часто встречающихся интервалов концентраций в сыворотке крови обозначенных показателей в данной группе больных позволил рассчитать достоверные значения ОР, абсолютного риска и диагностической эффективности. С учётом этих значений была составлена блок-схема краткосрочного персонифицированного прогноза клинического исхода ОКС в Q-ИМ. В тех конкретных случаях, когда при поступлении в стационар показатели воспаления,

эндотелиальной дисфункции, кардиомаркеров и кардиоспецифических иммуномаркеров попадают в интервалы концентраций, указанные в блок-схеме, пациенты относятся к группе высокого риска исхода ОКС в Q-ИМ. Это позволяет уже на раннем этапе госпитализации провести лечебные мероприятия в соответствии со стандартами ведения больных с окклюзирующими поражениями коронарных сосудов, обуславливающих крупноочаговый ИМ.

Литература

- Blankenberg S, Tiet L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106(1): 24-30.
- Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012; 98: 162-8.
- Carmo P, Ferreira J, Aguiar C, et al. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2011; 16(3): 239-49.
- Erlil AD. The score of earlier estimation risk of death and myocardial infarction during state at hospital in patient with acute coronary syndrome (on the base of date risk score RECORD) *Cardiologia* 2010; 10: 11-5. Russian (Эрлих А. Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД) *Кардиология* 2010; 10: 11-5).
- Ruda MY. Acute coronary syndrome: the system of treatment organization *Cardiologia* 2011; 3: 4-8. Russian (Руда М. Я. Острый коронарный синдром: система организации лечения. *Кардиология* 2011; 3: 4-8).
- Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, et al. Prognostic value of different inflammatory markers for myocardial infarction with ST-elevation. *Cardiologia* 2011; 3: 24-9. Russian (Барбараш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В. и др. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. *Кардиология* 2011; 3: 24-9).
- Berns SA, Schmidt EA, Yuchno ES, et al. Endothelial dysfunction markers in patients with non ST elevation acute coronary syndrome and multifocal atherosclerosis. *Russ J Cardiol.* 2013; 6(104): 17-22. Russian (Бернс С. А., Шмидт Е. А., Ючно Е. С. и др. Маркеры дисфункции эндотелия у больных острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST с различной локализацией атеросклеротического поражения. *Российский кардиологический журнал* 2013; 6(104): 17-22).
- Ragino YI, Chernjavsky AM, Polonskaya YV, et al. Inflammatory-destructive biomarkers of atherosclerotic plaques instability. Study of arterial wall and blood. *Cardiologia* 2012; 5: 37-41. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследование сосудистой стенки и крови. *Кардиология* 2012; 5: 37-41).
- Amodio G, Antonelli G, Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8(3): 388-93.
- Chan CP, Rainer TN. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv. Clin. Chem.* 2013; 59: 23-63.
- Fragoso-Lona J.M., Ramirez-Bello J, Cruz-Robles D, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in coronary artery disease and acute ischemic coronary syndrome *Arch. Cardiol. Mex.* 2009; 79(1): 54-62.
- Kim H, Yang DH, Park Y, et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circ. J.* 2006; 70(11): 1379-84.
- Manginas A, Bei E, Chaidaroglou A, et al. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, and C-reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I. *Clin. Cardiol.* 2005; 28(4): 182-6.
- Searle J, Danne O, Müller C, et al. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol.* 2011; 59(3): 203-23.
- Heeschen CC, Hamm W, Mitrovic V. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110(20): 3206-12.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОВЫХ ПОДХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Зырянов С. К., Арутюнов Г. П.

Цель. Изучить изменение структуры затрат, связанных с использованием нового лекарственного препарата серелаксин при лечении больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью.

Материал и методы. В основе исследования — построенная марковская модель, рассматривающая два сценария развития болезни у пациентов с декомпенсацией ХСН: использование стандартного лечения и стандартное лечение с добавлением лекарственного препарата серелаксин.

Вероятность перехода из одного состояния в другое для обеих групп пациентов рассчитана на основании результатов международных клинических исследований Pre-Relax-AHF и Relax-AHF, а также по данным отечественного регистра ОРАКУЛ-РФ. Источником информации о стоимости задействованных ресурсов явились открытые источники.

Поскольку данные анализируемых исследований не являлись полностью сопоставимыми, при построении модели были сделаны допущения: временной горизонт наблюдения — 1 год; результаты клинических исследований Pre-Relax-AHF и Relax-AHF экстраполированы на период 1 год; препарат серелаксин назначали только при первом случае терапии декомпенсации ХСН; средняя частота летальных исходов при декомпенсации ХСН во всех возрастных группах одинаковая; динамика смертности в пределах каждого временного среза (1 мес, 2-6 мес, 7-12 мес) одинаковая.

Помимо прямых медицинских затрат также рассчитывались: размер недополученного ВВП в результате смерти пациентов работоспособного возраста; затраты на повторные госпитализации; затраты на вызовы бригады скорой помощи; затраты на лечение обострения сердечной недостаточности; размер недополученного ВВП в результате невыхода на работу пациента трудоспособного возраста по причине временной нетрудоспособности.

Результаты. Затраты на госпитализацию и вызов бригады скорой помощи в группе серелаксина вследствие снижения частоты госпитализаций оказались почти в 2 раз ниже в сравнении с группой стандартной терапии — 40,9 и 19,3 млн руб. на 1000 пациентов, соответственно. При использовании серелаксина потери ВВП по причине временной нетрудоспособности (размер недополученной прибыли ВВП) в группе из 1000 пациентов сокращаются на 11,5 млн руб., или 50%, а с учетом потерь по причине смерти — на 29,3 млн руб. (36,5%) в расчете на 1 год.

Дополнительные расходы на лекарственную терапию сердечной недостаточности лекарственным препаратом серелаксин компенсируются снижением общих затрат (включая дополнительную лекарственную терапию серелаксином) на 7,4-28% у пациентов работоспособного возраста с декомпенсацией ХСН.

Заключение. Серелаксин как препарат, среди основных клинических преимуществ которого снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, позитивное влияние на уровень нефрологических осложнений и госпитализаций, обладает экономическим преимуществом при применении у пациентов трудоспособного возраста. На сегодняшний день использование серелаксина у пациентов с декомпенсацией ХСН позволит оптимизировать затраты бюджета российского здравоохранения, связанные с лечением пациентов с данным заболеванием.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 103–107

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-103-107>

Ключевые слова: декомпенсация ХСН, серелаксин, фармакоэкономика.

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Зырянов С. К.* — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета.

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

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОСН — острая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

CLINICAL AND ECONOMICAL ASPECTS OF NOVEL APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE DECOMPENSATION

Zyryanov S. K., Arutyunov G. P.

Aim. To study the changes in expenses for the usage of the novel medication serelaxine in treatment of decompensated chronic heart failure.

Material and methods. At the core of study — built-up Mark model that takes into consideration two scenarios of the disease course in patients with decompensated CHF: the usage of standard treatment and standard treatment with serelaxine add-on.

Probability of the shift from one condition to another for both groups is calculated based on the results of international clinical trials Pre-Relax-AHF and Relax-AHF as by the data of Russian registry ORAKUL-RF. The sources of information on the price of the resources involved were open.

As the whole data was not completely comparable in the build-up of the model we made some presuppositions: time horizon of observation — 1 year; results of Pre-Relax-AHF and Relax-AHF extrapolated to 1 year; serelaxine was prescribed only in the first episode of CHF decompensation therapy; mean rate of deaths in decompensated CHF in all age groups was the same; dynamics of mortality inside the each time cutoff (1 month, 2-6 months, 7-12 months) was similar.

Except of the direct medical expenses the following were also calculated: amount of undercollected GDP as a result of economically active patients death; expenses for repeated hospitalizations; expenses for emergency calls; expenses for the treatment of heart failure exacerbation; size of undercollected GDP as a result of no-show of the patient at workplace for economically active patients.

Results. Expenses for hospitalization and emergency calls in serelaxine group due to lower rate of hospitalizations were almost two times lower comparing to the standard therapy group: 40,9 and 19,3 mln. rubles per 1000 patients, respectively. While using serelaxine the GDP losses due to temporary disability (the size of undercollected GDP) in the group of 1000 patients decreased by 11,5 mln. rubles, or 50%, and if to include the death related losses — by 29,3 mln. rubles (36,5%) by 1 year. Additional expenses for drug therapy of heart failure by serelaxine are compensated by the decrease of general expenses (including additional therapy by serelaxine) by 7,4-28% in patients of economically active age with decompensated CHF.

Conclusion. Serelaxine as drug with the main clinical properties as the decrease of general and cardiovascular mortality, positive influence on the level of nephrologic complications and hospitalizations, shows economical superiority in the management of economically active age patients. Currently the use of serelaxine in patients with decompensated CHF might optimize the expenses of Russian healthcare budget related to the treatment of patients with this condition.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 103–107

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-103-107>

Key words: CHF decompensation, serelaxine, pharmacoeconomics.
RNRMU n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia.

Актуальность изучения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется не только по причине высокой смертности от них. Растущая заболеваемость требует увеличения расходов бюджетных средств, что в современных условиях представляет чрезвычайно сложную проблему. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее затратных состояний. Международные эксперты пытались оценить расходы, связанные с этой болезнью. По данным американских ученых общие затраты на заболевание превосходят 108 миллиардов долларов, из которых около 60% составляют прямые медицинские затраты, а 70% последних — это расходы, связанные с госпитализацией. Европейские авторы подтверждают высокие затраты, обусловленные ХСН. Кроме того, в связи с увеличением продолжительности жизни населения, особенно в развитых странах, особую актуальность приобретает проблема расходования средств государства, связанная с нетрудоспособностью [1]. В России распространенность ХСН составляет 7% (7,9 млн человек). Клинически выраженную ХСН выявляют у 4,5% населения (5,1 млн). Это делает ХСН одним из наиболее распространенных и значимых сердечно-сосудистых заболеваний в РФ [2].

Декомпенсация ХСН проявляется внезапным или постепенным усугублением симптомов и клинических признаков ХСН, требующим неотложного медицинского вмешательства и экстренной госпитализации пациента, ухудшая прогноз пациентов. После перенесенного случая декомпенсации смертность в ближайший год возрастает в 2,4 раза — с 7,2% до 17,4% [3]. Средняя продолжительность жизни пациентов после первого эпизода декомпенсации ХСН составляет 2,4 года, после второго — 1,4 года, после третьего — 1 год, а после 4 эпизода обострения ХСН — всего 0,6 года [4]. Частота повторных госпитализаций и смертей в течение первых 6 месяцев после первого эпизода декомпенсации ХСН достигает 50%, что намного выше, нежели частота нежелательных исходов после перенесенного инфаркта миокарда [2].

Кроме того, по данным отечественных специалистов, в России сердечная недостаточность с каждым годом все чаще диагностируется у людей 50-69 лет. Таким образом, в нашей стране это заболевание представляет не только серьезную медико-социальную проблему, но также имеет ощутимый экономический эффект, являясь причиной смертности людей работоспособного возраста.

Разработка и внедрение медицинских технологий, изменяющих течение хронической сердечной недостаточности и положительно влияющих на прогноз пациентов — одна из основных задач мирового здравоохранения.

Одним из таких лекарственных средств может стать серелаксин — рекомбинантный препарат, иден-

тичный нативному пептидному гормону релаксину-2 человека. В почечном и системном кровотоке, в эпителии почек, релаксин-2 связывается со специфическим рецептором RXFP1, запуская цепь реакций, приводящих к релаксации сосудов системного кровотока и сосудов почек.

Серелаксин представляет собой принципиально новый препарат на основе человеческого гормона релаксина-2, обладающий мощным вазорелаксирующим действием и обладающий дополнительными органопротективными эффектами. В клинических исследованиях было показано, что серелаксин влияет не только на симптомы и клинические проявления ОСН, но и на другие патогенетические процессы, в частности, воспаление, оксидативный стресс, нейрогуморальную активацию, что обеспечивает защиту сердца, почек и других органов во время эпизода ОСН. В настоящее время серелаксин — единственный препарат, который продемонстрировал влияние на отдаленные исходы у данной категории пациентов.

Использование новой медицинской технологии всегда несет дополнительную нагрузку на бюджет системы здравоохранения. Что касается серелаксина, его использование увеличивает затраты на лекарственную терапию пациентов в зависимости от массы больного в диапазоне от 80 тысяч до 230 тысяч рублей на полный курс инфузии препарата.

Однако полученные дополнительные эффекты — такие, как снижение смертности, инвалидности, снижение частоты госпитализаций в связи с основным заболеванием, повышение работоспособности значительно влияют на изменение суммы всех затрат, связанных с заболеванием и открывают новые возможности для рационального перераспределения ресурсов здравоохранения.

Целью данной работы было изучение изменения структуры затрат, связанных с использованием нового лекарственного препарата — серелаксина — при лечении больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью.

Для достижения цели была построена марковская модель, рассматривающая два сценария развития болезни у пациентов с декомпенсацией ХСН: в случае использования стандартного лечения и ситуации, когда к стандартной терапии добавляется назначение лекарственного препарата серелаксин. Серелаксин вводят в виде двух непрерывных 24-часовых инфузий в соответствии с инструкцией о применении препарата в течение первых двух суток развития состояния декомпенсации.

Вероятность перехода из одного состояния в другое для обеих групп пациентов рассчитана на основании результатов международных клинических исследований Pre-Relax-ANF и Relax-ANF, а также по данным отечественного регистра ОРАКУЛ-РФ. Таким

образом, используемые в модели такие параметры, как: общая смертность, частота повторных госпитализаций, частота нефрологических осложнений, определяющие основной вклад в структуру общих затрат на заболевание, основаны на результатах упомянутых исследований.

Источником информации о стоимости задействованных ресурсов (вызов бригады скорой помощи и лечение пациентов в стационаре) явилась информация, содержащаяся в постановлении правительства РФ от 28 ноября 2014г № 1273 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов”.

Источниками информации о ценах на лекарственные препараты для лечения пациентов явились государственный реестр предельных отпускных цен и аптечный ресурс <http://aptekamos.ru>.

Поскольку данные анализируемых исследований не являлись полностью сопоставимыми, при построении модели были сделаны следующие допущения:

- Временной горизонт наблюдения — 1 год.
- Результаты клинических исследований серелаксина Pre-Relax-ANF и Relax-ANF экстраполированы на период 1 год.
- Препарат серелаксин назначали только при первом случае терапии декомпенсации ХСН.
- Средняя частота летальных исходов при декомпенсации ХСН во всех возрастных группах одинаковая.
- Динамика смертности в пределах каждого временного среза (1 мес, 2-6 мес, 7-12 мес) принята одинаковой.

Фармакоэкономическая модель представлена на рисунке 1. Временной горизонт исследования — 1 год.

Кроме прямых медицинских затрат также рассчитывали:

- размер недополученного ВВП в результате смерти пациентов работоспособного возраста;
- затраты на повторные госпитализации, затраты на вызовы бригады скорой помощи, затраты на лечение обострения сердечной недостаточности, размер недополученного ВВП в результате невыхода на работу пациента трудоспособного возраста по причине временной нетрудоспособности;

Описание результатов. Согласно данным регистра ОРАКУЛ-РФ, к 30 дню наблюдения общая смертность среди пациентов с декомпенсированной ХСН составляет 13%, смертность в течение 180 дней — 33%, а в течение года общая смертность равна 43%. Таким образом, в модель заложена информация о 430 случаях смерти в группе стандартной терапии на 1000 пациентов.

В то же время, по данным международного клинического исследования Relax-ANF, снижение общей смертности на фоне терапии серелаксином составляет 37% [5]. Таким образом, смертность в группе

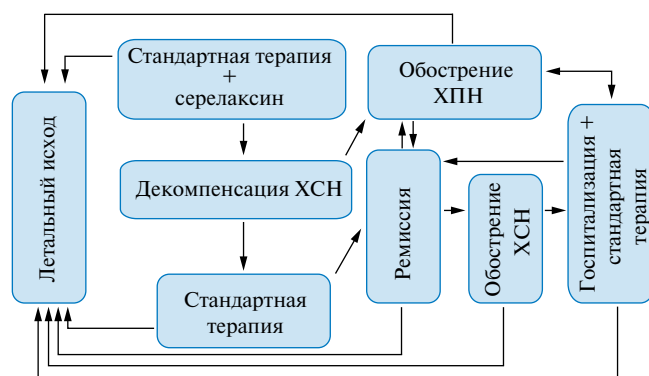


Рис. 1. Модель Маркова для исследования фармакоэкономической эффективности серелаксина.

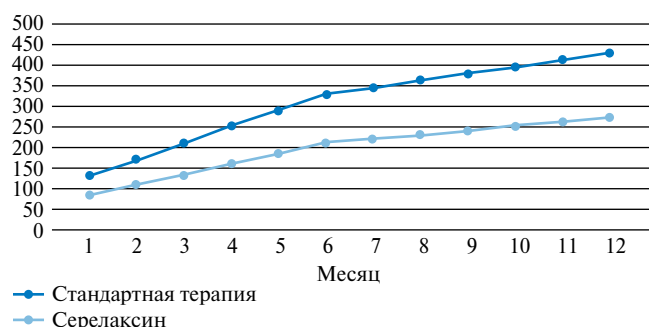


Рис. 2. Динамика летальных исходов в течение 12 месяцев на группу из 1000 человек.

пациентов, получающих серелаксин, с учетом допущений модели, достигает 273 на 1000 пациентов. Исходя из этого, была рассчитана динамика летальных исходов в течение 1 года в группах стандартной терапии и серелаксина (рис. 2).

Пациенты с декомпенсированной ХСН имеют высокий риск повторных госпитализаций. Согласно данным регистра ОРАКУЛ-РФ за период 30 дней после выписки из стационара среди пациентов, перенесших декомпенсацию ХСН, повторно было госпитализировано 31%, к 90 дню — еще 11%, к 180 дню — 11%, к 360 дню — 9,5% пациентов. Таким образом, на группу из 1000 пациентов за 1 год будет насчитываться 625 случаев госпитализации. Согласно опубликованным результатам исследований Pre-Relax ANF и Relax ANF, частота повторных госпитализаций в группе терапии серелаксином составляла 9,8%. При этом, в группе стандартной терапии этот показатель равен 18,6%. Таким образом, в модели для группы больных, получающих серелаксин, была использована частота госпитализаций 296 на 1000 пациентов.

При оценке затрат, связанных с повторной госпитализацией пациентов в модели учитывали такие виды затрат, как:

- затраты на вызов бригады скорой помощи;
- затраты на госпитализацию;
- размер недополученной прибыли ВВП в результате невыхода пациентов работоспособного возраста на работу в связи с болезнью.

Таблица 1

Затраты на госпитализацию и вызов бригады скорой помощи на 1000 человек

Группа	Число госпитализаций на группу	Максимальная стоимость 1 госпитализации, руб.	Стоимость вызова скорой помощи, руб.	Затраты на госпитализацию + вызов скорой помощи, руб.
Стандартная терапия	625	63 743,8	1710,1	40,9 млн
Серелаксин	296			19,3 млн

Таблица 2

Размер недополученной прибыли ВВП по причине временной нетрудоспособности в группе из 1000 пациентов

Группа	Число дней нетрудоспособности работоспособного населения в общей группе	Недополученный ВВП за 1 день, руб.	Недополученный ВВП за год, руб.
Стандартная терапия	6325	3574,74	22,6 млн
Серелаксин	2992		10,7 млн

Таблица 3

Общая смертность пациентов в течение 1 года после перенесенной декомпенсации ХСН (по ОРАКУЛ-РФ)

Смертность	1 мес	2-6 мес	7-12 мес
За период, %	13	20	10
Общая на конец периода, %	13	33	43

Полученные данные показали, что разница в частоте повторных госпитализаций при использовании серелаксина позволяет снизить общие прямые затраты на лечение почти в 2 раза, что продемонстрировано в таблице 1.

По данным Федеральной службы государственной статистики, недополученный вклад ВВП в 2013 году составил 3574,74 руб. на 1 работоспособного человека в сутки [6]. Исходя из этого, можно ожидать, что в результате смерти пациента работоспособного возраста или его временной нетрудоспособности ВВП ежедневно будет недополучать 3574,74 руб.

Необходимо отметить, что по данным исследования Эпоха-ХСН, доля пациентов работоспособного возраста (до 60 лет) в нашей стране достигает 29,4%. Данная информация подчеркивает актуальность оценки недополученного вклада в структуру общего бремени заболевания для России. Информация о продолжительности временной нетрудоспособности определяется, исходя из данных о длительности стационарного лечения, описанного в “Стандарте специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности” от 24 декабря 2012 г. № 1554н [7]. Длительность лечения на госпитальном этапе составляет 18 дней. Отечественные специалисты [8] считают, ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при сердечной недостаточности составляют: I ФК — 5-10 дней, II ФК — 10-15 дней, III ФК — 20-30 дней, IV ФК — 30-40 дней.

Согласно данным отечественного регистра ОРАКУЛ-РФ, 80% пациентов имеют сердечную недостаточность III-IV ФК, 20% пациентов — I-II ФК. Таким образом, в 20% случаев госпитализации по поводу декомпенсированной ХСН средняя длительность нетрудоспособности составит 28 дней, а для 80% пациентов — 48 дней.

Размер недополученной прибыли отражен в таблице 2, где продемонстрировано, что использование серелаксина позволяет сократить данные расходы на 50% по сравнению со стандартным лечением.

При расчете размера недополученного вклада в ВВП в результате смерти пациентов работоспособного возраста учитывали динамику летальных исходов в течение 12 месяцев на группу из 1000 человек на основании данных ОРАКУЛ-РФ (табл. 3), при этом учитывалось, что работоспособное население из них составляет 29,4%. В случае смерти пациента работоспособного возраста ежемесячно размер недополученной прибыли ВВП в среднем будет составлять 73 580 руб. в месяц. Следовательно, суммарно размер недополученной прибыли ВВП за 12 месяцев на 1000 пациентов составит: для группы стандартной терапии — 80 365 005 руб., а для группы, получающей серелаксин, — 51 031 778 руб.

Также хотелось бы обратить внимание, что, согласно данным ОРАКУЛ-РФ одним из наиболее часто встречающихся сочетанных заболеваний с недостаточностью кровообращения является хроническая болезнь почек (ХБП). По данным регистра, частота пациентов с данным диагнозом среди больных ХСН достигает 23%. В то же время, в исследовании Relax-AHF на фоне применения серелаксина, частота нефрологических осложнений была ниже, чем в группе стандартной терапии [5]. В связи с этим актуальной представляется оценка затрат, ассоциированных с лечением ХБП на фоне терапии серелаксином.

Согласно данным Teerlink на фоне применения серелаксина частота побочных эффектов, включающих заболевания почек и мочевыводящих путей составила 5,6%, тогда как контрольной группе этот показатель достигал 8,9%. Согласно генеральному тарифному соглашению по реализации Московской областной программы ОМС затраты на 1 законченный случай лечения нефрологического заболевания составляет 14 487 руб. Исходя из этого были рассчитаны затраты на лечение нефрологических осложнений для группы из 1000 пациентов (табл. 4). Результат также демонстрирует более низкие затраты для группы пациентов, получающей серелаксин.

Таблица 4

Затраты на лечение нефрологических осложнений на 1000 пациентов

Группа	Число случаев на группу	Стоимость терапии 1 законченного случая	Затраты на терапию нефрологических осложнений на группу
Стандартная терапия	89	14 487 руб.	1,3 млн руб.
Серелаксин	56		0,8 млн руб.

Таблица 5

Суммарные финансовые потери при стандартной терапии и на фоне применения серелаксина в группе пациентов работоспособного возраста

Группа	Госпитализация + СМП, руб.	Затраты на терапию нефрол. осложнений, руб.	Недополуч. ВВП из-за нетрудосп., руб.	Недополуч. ВВП из-за смерти работоспособного населения, руб.	Затраты. Всего на группу, руб.
Стандартная терапия	40,9 млн	811,3 тыс.	98,3 млн.	273,4 млн.	413,9 млн
Серелаксин	19,3 млн	666,4 тыс.	46,5 млн	173,6 млн	240,2 млн

Структура общих затрат для пациентов работоспособного возраста, получающих терапию с серелаксином по сравнению со стандартной терапией представлена в таблице 5.

Рисунок 3 наглядно демонстрирует экономические преимущества использования серелаксина. В группе работоспособных пациентов затраты на терапию с применением серелаксина для большинства пациентов (массой 40–114 кг) оказались ниже затрат по сравнению со стандартной терапией на 7,4–28,0%, что обеспечивает экономическое обоснование применения серелаксина в группе экономически активного населения работоспособного возраста.

Затраты на лечение пациентов массой 115–160 кг превышают таковые на стандартную терапию на 11,5%, однако следует отметить, что доля таких пациентов в РФ является весьма незначительной.

Кроме того, следует также отметить, что численность экономически активного населения трудоспособного возраста с декомпенсацией ХСН, которым может быть назначен серелаксин, составляет в РФ не более 207 тыс. человек из около 1,5 млн, учитывая распределение по функциональным классам, частоту госпитализаций, ограничений в применении препарата по уровню АД.

Таким образом, результаты данной работы демонстрируют фармакоэкономические преимущества применения серелаксина у подавляющего большинства пациентов работоспособного возраста по сравнению со стандартной терапией. Дополнительные расходы на лекарственную терапию сердечной недо-

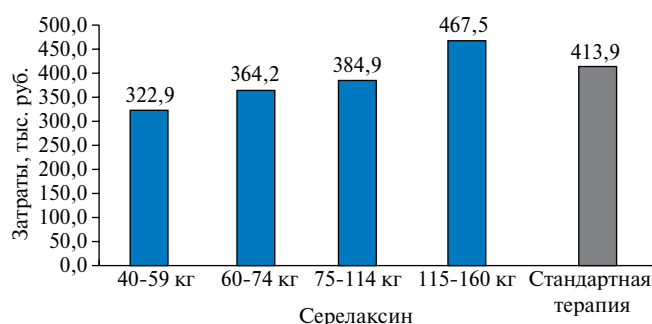


Рис. 3. Сравнение общих затрат на 1 пациента с учетом терапии серелаксином в группе пациентов работоспособного возраста.

статочности компенсируются снижением общих затрат (включая дополнительную лекарственную терапию серелаксином) на 7,4–28% у пациентов работоспособного возраста с декомпенсацией ХСН.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО “Новартис Фарма” (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО “Новартис Фарма”, его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО “Новартис Фарма” может отличаться от мнения автора статьи и редакции. 371045/ HEOR/ A4/ 03.15/ 7000

Литература

- Eldar-lissai A, Eapen S, Ong SH, et al. PCV100 Acute Heart Failure Patients with and Without Renal Impairment: A Study of Heart Failure-Related Resource Utilization and Costs in the United States. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2012;15:A130
- National Guidelines on Diagnostics & Treatment HF, 4rd Review. Journal of Heart Failure, 2013, 14, 7 (81)/ Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. Том 14, № 7 (81), 2013 г).
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15:808-17.
- Setoguchi S, et al. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. American Heart Journal, 2007;154:260-6.
- Teerlink J, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381(9860):29-39.
- <http://www.gks.ru>
- <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983>
- Nesterov YI, et al. Chronic heart failure: diagnostics and treatment. Kemerovo: KemGMA, 2006. Russian (Нестеров, Ю.И. Хроническая сердечная недостаточность: диагностика и лечение/ Нестеров Ю. И., Ласточкина Л. А., Ю. И. Нестеров. Кемерово: КемГМА, 2006).

ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПРИ ХОЛТЕРОВСКОМ МОНИТОРИРОВАНИИ ЭКГ

Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В.

Рассматриваются современные представления о распространенности, электрофизиологических причинах развития, механизмах, факторах риска внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Представлены данные по применению Холтеровского мониторирования ЭКГ в качестве методики (совокупность данных методик реализованна в таких системах как, например, Астрокард® Holtersystem, GE Healthcare MARS, medilog® DARWIN), позволяющей стратифицировать риск развития внезапной сердечной смерти. Изучена прогностическая роль и актуальность отдельных параметров суточного мониторирования ЭКГ, коррелирующих с высоким риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма, которые являются основными механизмами развития внезапной сердечной смерти. Проведена оценка значимости предикторов электрической нестабильности миокарда.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 108–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-108-116>

Ключевые слова: поздние потенциалы желудочков, турбулентность сердечного ритма, микроволновая альтернация зубца Т, дисперсия QT, вариабельность сердечного ритма.

Пензенский государственный университет, медицинский институт, Пенза, Россия. Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Лукьянова М. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, Душина Е. В. — ассистент кафедры терапии.

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

HF — высокочастотные колебания спектра, LAS-40 — длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ, LF — низкочастотные колебания спектра, MMA — метод скользящего среднего, MTWA — микровольтная альтернация зубца Т, RMS-40 — среднеквадратичная амплитуда последних 40 мсек фильтрованного комплекса QRS, SDNN — стандартное отклонение N–N- интервалов, TO — начало турбулентности (turbulence onset), TS — наклон турбулентности (turbulence slope), totQRS — длительность фильтрованного QRS комплекса, АЗТ — альтернация зубца Т, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЖНР — жизнеугрожающие нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МАТ — микровольтная альтернация зубца Т, MMA — метод скользящего среднего, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ППЖ — поздние потенциалы желудочков, ППП — поздние потенциалы предсердий, САС — симпатoadреналовая система, ТСР — турбулентность сердечного ритма, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКГ ВР — электрокардиография высокого разрешения, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

SUDDEN DEATH PREDICTORS IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION BY HOLTER ECG MONITORING

Oleynikov V. E., Lukianova M. V., Dushina E. V.

The recent data is considered on the prevalence, electrophysiology, mechanisms and risk factors of sudden cardiac death in patients after acute myocardial infarction. The data is shown about Holter monitoring of ECG as a method (these methods are in use in systems like Astrocard® Holtersystem, GE Healthcare MARS, medilog® DARWIN), that stratifies the risk of sudden cardiac death development. The prognostic role and importance of specific parameters of 24-hour ECG monitoring is studied, correlating with the higher risk of life-threatening rhythm disorders that are the main mechanisms of sudden cardiac death. The estimation of the main predictors of electrical instability of myocardium is done.

Большинство пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с последующей реваскуляризацией, имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) после выписки из стационара, несмотря на регулярный прием бесспорно доказавших свою эффективность лекарственных препаратов. Анализ риска развития ВСС является чрезвычайно сложной задачей, интерес к которой со временем только возрастает.

ВСС — это ненасильственная смерть, развившаяся моментально или наступившая в течение часа с момента возникновения острых изменений в кли-

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 108–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-108-116>

Key words: delayed ventricular potentials, turbulence of cardiac rhythm, microwave T alternation, QT-dyspersion, heart rate variability.

Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia.

ническом статусе больного вследствие нарушения сердечной деятельности [1, 2].

Ввиду того, что ВСС в подавляющем большинстве случаев обусловлена нарушениями ритма и проводимости, данное обстоятельство объясняет расположение этой нозологической формы по Международной классификации болезней (МКБ-10) в разделе нарушения ритма сердца под шифром I46.1 и не противоречит употреблению термина “внезапная аритмическая смерть” [3].

По данным Американской ассоциации кардиологов, аритмии сердца уносят от 300 до 600 тысяч жиз-

ней ежедневно во всем мире, что составляет одну смерть в минуту [4]. Поэтому активно продолжается изучение и поиск новых прогностических факторов риска ВСС. Оценка вероятности развития ВСС включает в себя выявление отдельных факторов и определения их значимости у каждого конкретного пациента. Наличие нескольких факторов позволяет врачу отнести пациента к группе высокого или умеренного риска (вероятностный риск может достигать 20-50% или 5-15%, соответственно), что определяет наиболее агрессивную тактику профилактических мероприятий [1].

Особого внимания требуют пациенты из группы высокого риска, перенесшие острый инфаркт миокарда, имеющие низкую ФВ (менее 40%), указание в анамнезе на случаи остановки сердца, желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ). За этими лицами необходимо особое наблюдение и проведение профилактических мер, направленных на предупреждение развития фатальных аритмий [5]. По данным Фрамингемского исследования с наличием у пациента ИБС было связано увеличение риска ВСС в 2,8-5,3 раза [6]. В нашей стране наблюдается похожая эпидемиологическая ситуация: согласно регистру ВОЗ, ВСС в 77,2% случаях развивалась на фоне острых форм ишемической болезни сердца [7]. Фатальность этого заболевания в значительной степени определяет безболевая ишемия миокарда, которая встречается у 2,5-10% мужчин без жалоб и обуславливает летальный исход на догоспитальном этапе в 34-54,3% случаев [8]. В этом же исследовании было показано, что в 80% случаев смерть наступает в домашних условиях, еще в 15% — на улице или в публичном месте. Более чем в трети случаев смерть наступает без свидетелей. По данным российского исследования РЕЗОНАНС [9] в отечественном практическом здравоохранении не выявляется каждый второй случай ВСС у больных ИБС мужского пола, и 2/3 — у больных ИБС женского пола, что приводит к недооценке вероятности развития ВСС в популяции. Основными причинами такого недоучета ВСС у больных ИБС признаны недостаточно активно проведенный анализ анамнеза и ошибки оформления медицинской документации.

Многочисленные электрофизиологические исследования позволили расширить представления о механизмах развития внезапной смерти. Согласно современной модели развития, ее генез рассматривается во взаимосвязи структурных и функциональных нарушений. На основании данных, полученных при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у пациентов, умерших внезапно, установлено, что в подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (ЖТА): ЖТ и ФЖ с последующим развитием асистолии [5, 10]. Опре-

деляющим условием для возникновения жизнеугрожающих аритмий признано наличие структурной патологии сердца, которая под действием различных функциональных факторов превращается в электрически неомогенный субстрат. В качестве таких структурных изменений могут выступать ишемия и инфаркт миокарда, гипертрофия и дилатация желудочков, воспаление и отек миокардиальной ткани [2]. Взаимодействие анатомического субстрата и триггерного фактора (транзиторная ишемия, изменения вегетативного тонуса, электролитные нарушения, антиаритмические препараты) приводят к возникновению электрической нестабильности миокарда с фатальными последствиями [2, 5]. У больных со структурно-морфологическими клеточными деформациями желудочковые аритмии возникают либо из-за появления острой ишемии миокарда, либо в результате реализации механизма “re-entry” в области постинфарктного рубца с измененной ориентацией мышечных волокон, где происходит увеличение синтеза интерстициального коллагена (вследствие фиброза, апоптоза), приводящего к ионной гетерогенности и неоднородности проведения импульса [11].

Возможность развития фатальных аритмий, зависящих от механизма “re-entry”, после возникновения ишемии миокарда определяется несколькими факторами. Один из факторов — сдвиг диастолических трансмембранных потенциалов к нулю, который способен вызвать ранние постдеполяризации. Другим механизмом, участвующим в поддержании “re-entry” в ранние сроки после ишемии, является фокальное повторяющееся возбуждение. Аноксия приводит к укорочению продолжительности потенциала действия. В соответствии с этим во время электрической систолы реполяризация клеток, находящихся в зоне ишемии, может наступить раньше, нежели клеток прилежащей интактной ткани. Возникающее различие между преобладающими трансмембранными потенциалами становится причиной нестойкой деполяризации соседних клеток и способствует появлению нарушений ритма. У больных с тяжелой ишемией миокарда продолжительность уязвимого периода, соответствующего относительной рефрактерности, а именно — нисходящему колену зубца Т, увеличена, а интенсивность стимула, необходимая для возникновения аритмий, снижена. Экстрасистолы, попадающие в это “уязвимое окно” реполяризации способны индуцировать ЖТ или ФЖ [12].

Для пациентов с терминальными стадиями структурной патологии сердца, декомпенсированной сердечной недостаточностью, характерны брадисистолические механизмы развития, чей вклад в развитие ВСС едва достигает 15% [13]. Эти аритмии развиваются, как правило, на фоне выраженных диффузных изменений миокарда — гипоксии, ацидоза, гиперка-

лиемии, приводящих к дисфункции пейсмекерных клеток водителей ритма первого и второго порядка. Наиболее редкой причиной ВСС является электро-механическая диссоциация [2].

Имеется немало маркеров, позволяющих стратифицировать риск возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма [14]. Из инструментальных показателей наиболее изученной прогностической ценностью обладают ФВ ЛЖ, инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ), длительность комплекса QRS, наличие блокады левой ножки пучка Гиса, наличие желудочковых экстрасистол высоких градаций по В. Lown (класс III-V), сигнал-усредненная ЭКГ, вариабельность ритма сердца, патологические изменения барорефлекса [1, 2, 15].

Исследования по поиску новых возможных факторов риска ВСС проводятся постоянно. Явление гетерогенности потенциала действия отражается на ЭКГ в форме амплитудно-временной альтернации морфологии Т-волны и пространственной дисперсии интервала QT. Изучение неинвазивных методик, отражающих изменения на ЭКГ, индуцированные желудочковой эктопией, а также анализ их взаимосвязи с вегетативной и барорефлекторной регуляцией, создает предпосылки для разработки новых риск-стратификационных маркеров.

ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) — поздние потенциалы желудочков (ППЖ). С появлением различных способов компьютерной обработки ЭКГ-сигнала открылись новые возможности изучения электрической активности миокарда. Широкое распространение получил метод ЭКГ высокого разрешения, который позволяет регистрировать низкоамплитудные электрические сигналы миокарда, игнорируя сопутствующий шум.

Метод регистрации поздних потенциалов желудочков (ППЖ) основан на выявлении низкоамплитудных (менее 20 мкВ), высокочастотных (свыше 20–50 Гц) сигналов, возникающих в конце комплекса QRS. Образование ППЖ связано с наличием зон замедленного проведения в неоднородно измененном миокарде, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с ишемизированными или участками некроза и фиброза. Такое чередование зон нормального и замедленного проведения в миокарде является субстратом для возникновения феномена re-entry [15, 16].

В результате программной обработки ЭКГ-сигнала трех ортогональных отведений X, Y, Z методом временного анализа по Simson с последующей фильтрацией в диапазоне 40–250 Гц получается изображение результирующего фильтрованного комплекса QRS. Далее можно рассчитать длительность фильтрованного интервала QRS (totQRS), длительность низкоамплитудных (<40 мВ) сигналов в конце комплекса (LAS-40 — high frequency low amplitude signal), сред-

неквадратичную амплитуду последних 40 мс комплекса QRS (RMS-40 — root means quare voltage) [15]. Нормальные значения для каждого из этих показателей нередко определяются отдельно для каждого клинического исследования. Однако наиболее часто патологическими считаются $QRSf > 114$ –120 мс, $HFLA > 38$ мс, $RMS < 20$ мкВ [17, 18]. При соблюдении хотя бы двух из этих условий можно говорить о наличии у пациента ППЖ.

Значение поздних потенциалов для прогнозирования ВСС изучается уже не одно десятилетие. За это время было опубликовано несколько сотен статей, посвященных применению ЭКГ ВР для стратификации риска у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда в те или иные сроки. Наиболее прогностически значимым в этом отношении, является длительность фильтрованного интервала QRS. По данным целого ряда исследований, положительная прогностическая ценность показателей ЭКГ ВР в отношении внезапной сердечной смерти невелика — от 7 до 40% (7 и 17% в наиболее крупных исследованиях). При этом отрицательная прогностическая ценность превышает 95% [17]. По данным исследования MUSTT, в которое были включены 1268 пациентов с ФВ ЛЖ <40% и неустойчивой ЖТ, длительность $fQRS > 114$ мс ассоциировалась с 28% риском аритмических событий в течение 5 лет наблюдения (по сравнению с 17% риском у остальных пациентов) [19]. Однако в последнее время диагностическая ценность ППЖ подвергается сомнению [2, 20]. В более позднем исследовании, опубликованном A. Bauer et al., у 968 обследованных пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с последующей чрескожной реваскуляризацией, ППЖ не обладали прогностической значимостью в отношении внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих аритмий [21].

Таким образом, методика ЭКГ ВР обладает высокой отрицательной прогностической ценностью, что может быть полезно для идентификации пациентов с низким риском.

Дисперсия и длительность интервала QT. Интервал QT служит отражением электрической систолы желудочков, то есть времени, необходимого для завершения обоих процессов реполяризации и деполаризации. Давно доказано, что удлинение интервала QT крайне опасно в отношении возникновения летальных желудочковых аритмий и чаще всего обусловлено врожденными аномалиями ионных каналов или приемом медикаментозных препаратов, удлиняющих потенциал действия кардиомиоцитов [2]. Отмечено, что удлинение QT у больных, перенесших инфаркт миокарда, также связано с повышенным риском развития злокачественных аритмий. P.J. Schwarz и S. Wolf было показано, что интервал QT значимо удлиняется при остром ИМ

по сравнению с контролем, причем частота и величина удлинения QT была больше у пациентов, умерших внезапно от сердечно-сосудистой патологии по сравнению с выжившими пациентами (57% против 18%, 443 ± 27 против 429 ± 20 мс, соответственно) [22]. В исследовании S.S. Chugh et al. увеличение продолжительности скорректированного QT, не зависящее от приема препаратов, повышало риск ВСС у больных ИБС почти в 5 раз [23]. Однако использование длительности интервала QT в качестве прогностического маркера усложняется проблемой стандартизации измерений. Одним из направлений в области анализа интервала QT является вычисление его дисперсии. Дисперсия интервала QT (QTd) — разница между максимальной и минимальной длительностью интервала QT в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$ [2]. Описанная впервые в 1990г Cambell et al. методика призвана оценивать гетерогенность процесса реполяризации миокарда левого желудочка как отражение повышенной готовности к аритмическим событиям. В электрофизиологическом смысле это означает, что миокард желудочков вследствие ряда причин становится фрагментированным, отдельные его участки оказываются в разных фазах как деполяризации, так и реполяризации, что создает предпосылки для возникновения патологических очагов возбуждения. К сожалению, дисперсия интервала QT является лишь упрощенным и приблизительным отражением нарушений реполяризации, поскольку сильно зависит от неспецифических изменений морфологии зубца Т. Другим стандартом оценки интервала QT является расчет скорректированного интервала QT по формуле Базетта [15].

Относительно новым показателем оценки интервала QT является его суточная динамика. Во время компьютерной оценки записи ХМ ЭКГ возможно определить следующие показатели интервала QT:

- максимальный QT интервал при мануальном анализе, измеренный на минимальной ЧСС. По данным Vitasalo et. al., максимальное значение у взрослых не превышает 530 мс;

- автоматическое измерение интервала QT (QT_e, QT_a, QT_c). Верхняя граница максимального значения среднесуточного QT_c не превышает 450 мс;

- показатель “slope QT/RR”: наклон линии регрессии — нормальные значения для периода сна — 0,09-0,15, для периода бодрствования — 0,17-0,24;

- показатель QT/RR в течение суток и средний скорректированный интервал QT [15, 16].

Мы не нашли работ, посвященных изучению прогностической ценности этого показателя у больных ИБС.

При остром инфаркте миокарда увеличение дисперсии интервала QT ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а также высоким уровнем

госпитальной летальности [20]. К настоящему времени существует множество публикаций по проблеме анализа интервала QT у пациентов различных групп и данные о прогностической ценности длительности интервала QT весьма противоречивы. Выявлена зависимость дисперсии QT_c от размеров и локализации ИМ. Hashimoto N. et al. (2002) показали, что при передней локализации дисперсия QT выше, чем в контрольной группе здоровых людей, тогда как при нижнем ИМ значимых различий не выявлено [24]. Большое значение имеет объем пораженного миокарда. V. Chauhan и A. Tang, изучавшие динамику дисперсии интервала QT у больных, перенесших Q и non-Q инфаркт миокарда, различий не обнаружили. Максимальные значения у пациентов обеих групп отмечались в первые четверо суток от начала заболевания [25].

Имеются данные о влиянии на продолжительность дисперсии интервала QT особенностей клинического течения инфаркта, а также наличия сопутствующей патологии [26]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является эффективным в снижении степени аритмогенных индексов дисперсии QT [27]. Показатели интервала QT (QT_c), QT дисперсии (QTd), продолжительности интервала QT до пика Т-волны (QT_a), до конца зубца Т (QT_e) и их дисперсии могут использоваться в качестве маркеров успешной реваскуляризации миокарда [28].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных дисперсии интервала QT у больных с острым инфарктом миокарда, многие вопросы требуют уточнения.

Альтернация зубца Т. Альтернативой Т-волны (T-wave alternans — TWA) принято называть изменения амплитуды и/или морфологии зубца Т от комплекса к комплексу [2]. Феномен электрической альтернации по данным обычной ЭКГ (“макрровольтная” альтернация — заметные невооруженным глазом изменения формы, амплитуды, полярности, длительности зубца Т) был впервые описан в 1908г Hering. Вскоре после этого Lewis описал появление альтернации при ускорении сердечного ритма в норме, а также при различных заболеваниях миокарда и интоксикациях. В 1948г Kalter и Schwartz обследовали 6059 пациентов и описали связь макровольтной альтернации Т-волны (у пяти из наблюдаемых больных) с повышенной летальностью. В 1980-е гг была разработана методика выявления “микровольтной” альтернации (MTWA) при помощи специальной компьютерной обработки ЭКГ-сигнала, которая с успехом применяется и сейчас. Микровольтная TWA — изменения зубца Т на микровольтном уровне, отражающие нарушение процесса реполяризации [23]. Ввиду того, что макроальтернация зубца Т неспецифична, практический интерес представляет определение микровольтной альтернации зубца Т [2]. Существуют несколько

методов оценки MTWA. В настоящее время чаще используется спектральный метод расчета микровольтной альтернации Т-волны, однако данный способ не пригоден для анализа при ХМ ЭКГ. Данный метод применяется только в условиях стресс — теста и чреспищеводной стимуляции [15].

В условиях ХМ ЭКГ возможен временной анализ MTWA по методу скользящего среднего (ММА). Суть метода ММА состоит в том, что все комплексы QRS делятся на четные и нечетные, после чего в каждой группе определяют скользящее среднее в одной из точек волны Т. Скользящее среднее — это значение среднего для предшествующего комплекса, скорректированное в зависимости от его отношения с данным комплексом. Определение значения альтернации для данного комплекса QRST вычисляют следующим образом: максимум разности между средними для обеих групп (четными и нечетными) для каждой точки зубца Т. В последующем выбирают максимальное значение на протяжении 15 секунд [29]. MTWA у взрослых выше 65 мкВ по данным ХМ ЭКГ расценивается как проявление электрической нестабильности миокарда [15].

Согласно экспериментальным исследованиям, феномен альтернации Т-волны обусловлен так называемой дискордантной альтернативой — различными значениями потенциалов действия в соседних участках миокарда желудочков. Дискордантная альтернатива формирует градиенты реполяризации, которые достаточно велики, чтобы вызвать односторонний блок проведения и функциональный круг re-entry, и являются основой для развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [30]. Впервые взаимосвязь между выявлением MTWA во время частой предсердной стимуляции и индуцируемой желудочковой тахикардией была описана D. S. Rosenbaum et al. [31]. В дальнейшем значимость этого показателя в отношении развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти была продемонстрирована в целом ряде работ у пациентов, перенесших ИМ [32–33]. По данным крупного метаанализа, включавшего 19 исследований и 2608 больных, MTWA во время теста с физической нагрузкой обладает высокой отрицательной прогностической ценностью — 97,2%, тогда как положительная предсказательная ценность невелика — 19,3% [34]. Фактически полученные данные в последующих испытаниях лишь подтверждались. K. Tanno et al. установили, что в группе пациентов, где MTWA выявлялась при относительно невысокой ЧСС (90 уд/мин), риск индуцирования ЖНП был выше [35]. В крупном исследовании FINCAVAS была доказана корреляционная связь между MTWA, определенной методом ММА, и непосредственным риском возникновения ВСС [36]. Более поздний метаанализ с участием 1946 пациентов с тяжелой дисфункцией левого желу-

дочка продемонстрировал повышение риска летальности и неблагоприятных аритмических событий у пациентов с положительным тестом на MTWA по сравнению с негативным тестом [37]. Однако авторы подчеркивают большое значение доверительного интервала, что свидетельствует о сильном различии клинической значимости показателя от исследования к исследованию. Первым многоцентровым проспективным клиническим испытанием, призванным исследовать прогностическую значимость альтернации Т-волны, явилось SCD-HeFT substudy, включавшее 490 пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатией. Результаты оказались неутешительными: тест на MTWA не обладал прогностической ценностью в отношении аритмических событий и общей летальности [4]. Относительно недавно были опубликованы результаты исследования ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) — первого проспективного многоцентрового испытания, использовавшего результаты теста MTWA в качестве основания для профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКВД). Результаты одного года наблюдения подтвердили высокую отрицательную и низкую положительную прогностическую ценность метода — 97 и 9%, соответственно, что было эквивалентно значимости инвазивного ЭФИ [38].

Таким образом, альтернатива Т-волны остается неинвазивным, несложным в исполнении тестом, призванным выявлять электрическую нестабильность миокарда. Метод обладает доказанной высокой негативной прогностической ценностью. Однако малое положительное предсказывающее значение не позволяет широко использовать этот показатель в клинической практике. Возможно, некоторые усовершенствования компьютерной обработки сигнала для снижения уровня шума во время физической нагрузки или новый подход к выполнению теста смогут решить имеющиеся проблемы.

Вариабельность сердечного ритма. Начиная с 80-х годов XX века, множество научных исследований подтвердили, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и/или имеющих сердечную недостаточность, чаще наблюдается снижение степени физиологических колебаний сердечных циклов, подверженных нормальным парасимпатическим влиянием. Данная невосприимчивость к вегетативным стимулам связана с повышенным риском развития жизнеугрожающих аритмий у этой категории больных. В ряде работ было показано, что этот феномен обусловлен частичной дегенерацией симпатических и парасимпатических нервных окончаний в результате некроза и/или ремоделирования сердечной мышцы. Это приводит к неравномерной иннервации миокарда желудочков и, как следствие, к различной рефрактерности, что и служит субстратом для разви-

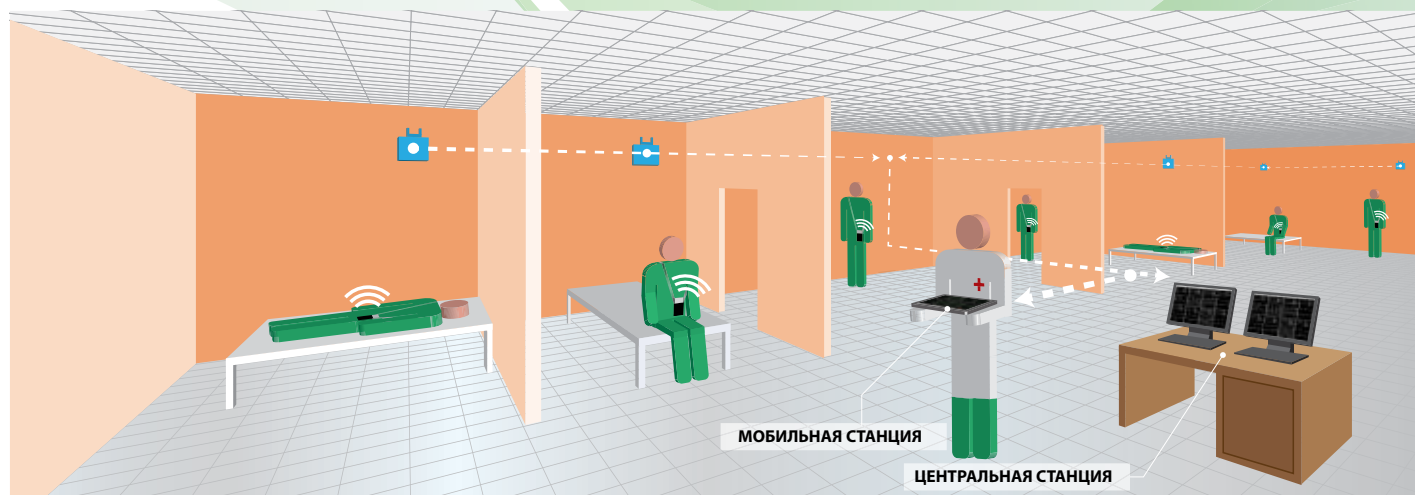
КОМПЛЕКС ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ И АД «ХОЛТЕРОВСКИЙ АНАЛИЗ – АСТРОКАРД®» (ASTROCARD® HOLTERSYSTEM).

- ✓ Анализ нарушений ритма и динамики ST,
- ✓ Анализ мерцательной аритмии,
- ✓ Анализ искусственного водителя ритма,
- ✓ Вариабельность ритма сердца,
- ✓ Анализ ЭКГ высокого разрешения,
- ✓ Анализ интервала QT,
- ✓ Анализ микровольтной альтернации волны T,
- ✓ Анализ турбулентности сердечного ритма,
- ✓ Регистрация и анализ поздних желудочковых и предсердных потенциалов,
- ✓ Технология PTADEF®,
- ✓ Регистрация дыхательных движений и АПНОЭ,
- ✓ а также другие возможности.



КОМПЛЕКС ДЛЯ ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЭКГ «АСТРОКАРД® - ТЕЛЕМЕТРИЯ»

- ✓ Мониторирование ЭКГ в реальном времени по 2-3 или 12 отведениям 1-64 пациентов одновременно
- ✓ Компактные, удобные регистраторы ЭКГ по 2-3 или 12 отведениям
- ✓ Центральная мониторинговая станция дает широкие возможности наблюдения, выдачи сигнала «Тревога», записи в Базу данных
- ✓ Ретроспективный анализ ЭКГ в программах холтеровского мониторингирования
- ✓ Возможность использования мобильной центральной мониторинговой станции



тия аритмии [35]. Ко 2-й неделе постинфарктного периода отмечается снижение суммарной вегетативной активности [14]. Максимальное восстановление вегетативных влияний наступает к 6-12 месяцам после перенесенного ОИМ, однако они не возвращаются к исходным значениям [39].

Для исследования вегетативной регуляции сердечной деятельности используют ряд параметров. Наибольшее распространение получил расчет вариабельности сердечного ритма (ВСР), представляющий собой изменение длительности интервалов RR во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма, что отражает степень выраженности синусовой аритмии. ВРС характеризует степень напряжения регуляторных механизмов системы кровообращения в ответ на любое стрессорное воздействие, реализующееся активацией системы гипоталамус — надпочечники и САС. Для изучения автономной реактивности сердечного ритма наиболее информативно суточное мониторирование ЭКГ с записью ночного и дневного ритма с последующим временным анализом интервалов N—N. Основными методиками анализа вариабельности сердечного ритма являются оценка спектральных и временных показателей [16].

Одним из независимых критериев повышения уровня риска ВСС является увеличение ЧСС. Эту связь можно объяснить нарушением влияния вегетативной нервной системы (ВНС): преобладание симпатических влияний над парасимпатическими [15]. Выявлена корреляционная связь между повышением минимальной ЧСС во время ночного сна и риском ВСС [35]. Наиболее чувствительным из показателей временного анализа ВСР считают SDNN. Снижение данного показателя отражает превалирующее влияние симпатического тонуса вегетативной нервной системы [40]. Прогностически значимым является снижение SDNN менее 25-100 мс [2].

Немало исследователей выделяют связь повышенного риска развития ВСС у пациентов, перенесших ИМ, и показателей спектрального анализа ВСР: снижение мощности общего спектра, значения мощности в диапазоне LF-частот и отношения LF/HF [2]. Частота развития ВСС достоверно выше у пациентов со следующими значениями: LF < 491 мс² и отношения мощностей LF/HF < 1,4 [41].

В работе Farrell T.G. et al. [42] сообщается, что у пациентов, перенесших ОИМ, низкая ВСР является предиктором ВСС и аритмических событий. Аналогичные данные получены в исследованиях Odemuyiwa O. et al. [43], Cripps T.R. et al. [44], Pedretti R. et al. [45]. Авторы показали, что относительный риск ВС был в семь раз выше у постинфарктных пациентов с низкой ВСР и выявили, что ВСР была более значимо связана с последующими аритмическими событиями,

чем другие прогностические факторы, в связи с чем был сделан вывод, что она имеет большую прогностическую ценность, чем ФВ или ЖНР и независимо предсказывает аритмическую смерть. На сегодняшний день полностью не решен вопрос о том, какие методы анализа ВСР (спектральные или временные) наилучшим образом позволяют определить прогноз после ОИМ. Одни авторы считают, что большую прогностическую значимость имеют спектральные показатели ВСР [10], другие придерживаются мнения о большей ценности временных параметров ритма [2, 46]. Резюмируя обзор временных и частотных характеристик ВРС следует отметить, что оба метода дополняют друг друга и являются лишь различными математическими способами анализа одного и того же феномена.

Вместе с тем, в последние годы в среде исследователей присутствуют противоречивые мнения о роли показателей ВРС как способа оценки именно состояния вегетативной нервной системы, особенно у больных с кардиальной патологией, когда многие факторы могут влиять на изменчивость ВРС [1].

Турбулентность сердечного ритма. Относительно новым маркером электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), позволяющим прогнозировать риск развития жизнеугрожающих ЖТ, в последние годы выступает турбулентность сердечного ритма (ТСР). Замечено, что вслед за экстрасистолой возникает короткий эпизод синусовой тахикардии, который сменяется периодом брадикардии, а затем частота ритма возвращается к исходным значениям [16]. Этот феномен связывают с некоторым снижением АД в ответ на эктопический комплекс и рефлекторным учащением сердечного ритма. За значение TS принимается максимальный положительный регрессионный наклон [46].

В качестве математического эквивалента ТСР применяются два независимых показателя: начало турбулентности (turbulence onset) — ТО и наклон турбулентности (turbulence slope) — TS. Показатель ТО (%) — это отношение разницы суммы значений первых двух синусовых RR интервалов, следующих за ЖЭ, и последних двух синусовых RR интервалов перед ЖЭ к сумме двух синусовых RR интервалов до ЖЭ или начальное учащение ритма. Для определения TS (мс/RR) рассчитывается наклон изменений RR интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждых 5 RR интервалов из 20 следующих за компенсаторной паузой. Нормальными значениями у взрослых считаются ТО более 0 и ТС менее 2,5 мс/RR [16].

Таким образом, турбулентность ритма сердца фактически служит отражением барорефлекторной чувствительности, то есть изменения частоты сердечного ритма в ответ на колебания артериального давления. Влияние патологической ТСР на карди-

альную летальность и жизнеугрожающие аритмические события у постинфарктных больных было неоднократно продемонстрировано в современных клинических исследованиях MIPPI, EMIAT, ATRAMI, CAST, FINGER. Значение турбулентности сердечного ритма в числе других показателей вегетативной дисфункции (барорефлекторной чувствительности, вариабельности ритма сердца) у больных с недавно перенесенным ИМ (<28 дней) было отражено в исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) [47]. Показатель TS и его комбинация с TO значительно повышали риск фатальных и нефатальных желудочковых тахикардий (ОР 4,1 и 6,9, соответственно; $p < 0,0001$ в обоих случаях). В дальнейшем клинические испытания, посвященные изучению восстановления вегетативной регуляции сердечного ритма после перенесенного ИМ, — REFINE (Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive Evaluation), CARISMA (Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction), ISAR-Risk (Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction) — продемонстрировали прогностическое значение показателей ТРС в отношении жизнеугрожающих аритмических событий в более поздние сроки после ИМ [46, 49]. По результатам ретроспективного исследования Н. V. Huikuri et al., замедленное восстановление турбулентности ритма сердца после перенесенного ИМ (дельта-TS <2 мс/R–R) повышает риск фатальных аритмий в 9 раз согласно CARISMA и в 7 раз — согласно REFINE [49]. Сочетание патологических значений TS и TO коррелировало с высокой летальностью в исследовании EMIAT. Так, двухлетняя летальность составила 9% у пациен-

тов с нормальными значениями ТРС, 18% — с изменением одного из показателей ТРС (ТО или TS), а в группе пациентов с патологической комбинацией ТО и TS — 34%. По данным другого исследования (MIPPI) — 9%, 15%, 32%, соответственно [46].

Известно, что использование большинства предикторов ВСС в постинфарктном периоде ограничено у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. При обследовании 591 пациента в группе плацебо EMIAT, 271 принимали бета-адреноблокаторы и 320 — не получали их. Комбинация патологически измененных ТО и TS показала высокую прогностическую значимость (относительный риск — 3,8, $p = 0,004$) у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Значение ЧСС, перенесенный ИМ и низкая ФВ, которые были независимыми предикторами, теряли свою значимость в случае, если пациент принимает бета-адреноблокаторы [46]. В этом отношении, ТРС, возможно, имеет явное преимущество по сравнению с другими предикторами.

В нескольких более поздних исследованиях ТРС и количественный метод определения альтернции Т-волны (TWA-MMA) являлись независимыми предикторами как кардиальной летальности, так и фатальных аритмических событий при длительном наблюдении у постинфарктных больных [50].

Таким образом, несмотря на очевидную перспективность, прогностическая способность показателей вегетативного тонуса в отношении риска аритмических событий имеет недостаточно доказательств в рандомизированных исследованиях для применения в клинической практике. Вероятно, основная проблема состоит в недостаточной стандартизации методик.

Литература

1. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. Shlyakhtov EV, Arutyunov GP, Belenkov YN. M.: ID "МЕДПРАКТИКА-М", 2013. Russian (Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2013).
2. Ardashov AV. Clinical arrhythmology. MEDPRAKTIKA-M; 2009. Russian (Ардашев А.В. Клиническая аритмология. МЕДПРАКТИКА-М; 2009).
3. Recourse book by Ministry of Health of the Russian Federation "The using of International Classification of Diseases -10 in the Russian medicine practice". M.; 2002. Russian (Методическое пособие МЗ РФ "Использование МКБ-10 в практике отечественной медицины". Москва; 2002).
4. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial substudy. *Circulation*. 2008; 118: 2022-8.
5. Bokeriya OL, Biniashvili MB. Sudden cardiac death and ischaemic heart disease. *Annali aritmologii* 2013; 10(2): 69-79. Russian (Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. *Анналы аритмологии* 2013; 10(2): 69-79).
6. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 85 (Suppl 1), 1992: 11-50.
7. Gafarova AV, Gafarov VV. Sudden death: Research results of myocardial infarction in terms of the WHO's program ("Registr OIM", "Monika"). *Rossiyskiy nacional'nyy kongress kardiologov*, Moskva 2009; 0203: 86. Russian (Гафарова А. В., Гафаров В. В. Внезапная смерть: результаты исследования ИМ на основе программы ВОЗ ("Регистр ОИМ", "Моника"). Российский национальный конгресс кардиологов, Москва 2009; 0203: 86).
8. Dimov AS, Maksimov NI. Cardiovascular aspects of supermortality in Russia: the case analysis and capabilities of prevention. *Cardiovascular therapy and prevention* 2013; 12(2): 98-104. Russian (Димов А.С., Максимов Н.И. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(2): 98-104.)
9. Jakushin SS, Boytsov SA, Furmenko GI, et al. Sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease following the results of Russian multicentric epidemiologic researches of morbidity, mortality, quality of diagnostics, and treatment of acute type of CHD (REZONANS). *Russ J Cardiol* 2011; 2 (88): 59-64. Russian (Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал* 2011; 2 (88): 59-64.
10. Revishvili AS. Cardioverter defibrillator for the prevention of sudden cardiac death. *Vestnik aritmologii* 2007; 47: 42-47. Russian (Ревিশвили А.Ш. Имплантируемые кардиовертеры — дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти. *Вестник аритмологии* 2007; 47: 42-47).
11. Clusin WT. Mechanisms of calcium transient and action potential alternans in cardiac cells and tissues. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294: 1-10.
12. Bokeriya OL, Ahobekov AA. The sudden cardiac death: mechanisms of the incidence and risk stratification. *Annali aritmologii* 2012; 9(3): 5-13. Russian (Бокерия О. Л., Ахобеков А. А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска. *Анналы аритмологии* 2012; 9(3): 5-13).
13. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, et al. The sudden cardiac death from CHD: prevalence, detectability and problems of the statistical accounting. *Russ J Cardiol* 2011; 2:59-64. Russian (Бойцов С.А., Никulina Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть

- у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. Российский кардиологический журнал 2011; 2:59-64.)
14. Baranceva NG. Predictors' dynamic of the sudden death during the treatment of patients with the acute MI. Synopsis of a thesis for the degree's competition by Candidate of Medicine. Izhevsk 2013; 191. Russian (Баранцева Н. Г. Динамика предикторов внезапной сердечной смерти в процессе лечения больных острым инфарктом миокарда. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ижевск 2013; 191).
 15. National Russian guidelines for the application of the Holter monitoring's approach in hospital settings. Makarov LM, Komolyatova VN, Kuprijanova OO et al. Russ J Cardiol 2014; 2 (106): 6-71. Russian (Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О. и др. Российский кардиологический журнал 2014; 2 (106): 6-71).
 16. Makarov M. L. Holter monitoring. 3 pub. — М.: ID "Medpraktika-M"; 2008. Russian (Макаров М. Л. Холтеровское мониторирование. 3-е изд. — М.: ИД "Медпрактика-М"; 2008.)
 17. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk and Council on Epidemiology and Prevention on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1179-99.
 18. Mozos, Serban C, Mihaescu R. Late ventricular potentials in cardiac and extracardiac diseases, in Cardiac Arrhythmias-New Considerations, F. R. Breijo-Marquez, Ed., In Tech, 2012: 227-45.
 19. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. Circulation 2001; 104: 436-41.
 20. Latfullin IA, Kim ZF, Teptin GM. Late potential of the ventriculus. Vestnik aritmologii 2008; 53: 44-55. Russian (Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков. Вестник аритмологии 2008; 53: 44-55).
 21. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. Eur. Heart J. 2005; Apr. 26(8): 755-61.
 22. Schwarz PJ QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. P. J. Schwarz, S. Wolf Circulation. 1978; 57: 1074-7.
 23. Chugh SS, Reinier K. Determinants of prolonged Q-T interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon sudden unexpected death study. Circulation. 2009; 119: 663-70.
 24. Chauhan VS, Tang AS. Dynamic changes of QT interval and QT dispersion in non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. Journal of Electrocardiology. 2001; 34: 109-17.
 25. Hashimoto N, Musha H, Ozawa A, et al. Relationship between infarction location and size to QT dispersion in patients with chronic myocardial infarction. Jpn Heart J. 2002; 43, 5: 455-61.
 26. Porthan K, Virolainen J, Hiltunen TP, et al. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension. J. Hypertens. 2007; 25, 9; 1951-7.
 27. Bagadaeva EJu. Percutaneous coronary intervention by the patients with acute MI and comorbide pathology: the dynamic of the QT Interval Dispersion. Ph.D. thesis in Medicine Science. Irkutsk 2014; 121. Russian (Багадаева Е. Ю. Чрескожное коронарное вмешательство у больных с острым инфарктом миокарда и коморбидной патологией: динамика дисперсии интервала QT. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Иркутск 2014; 121).
 28. Eslami V, Safi M, Taherkhani M., et al. Evaluation of QT, QT dispersion, and T-wave peak to end time changes after primary percutaneous coronary intervention in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. J Invasive Cardiol. 2013; 25, 5: 232-4.
 29. Tatarinova AA, Treshkur TV, Parmon EV. The microvolt T wave alternans as a new analysis method of the changing of the repolarization's phase and revelation of the latent electric myocard's instability. Kardiologiya 2011; 6: 66-82. Russian (Татаринова А.А., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. Микровольтная альтернация зубца Т как новый метод анализа изменений фазы реполяризации и выявления латентной электрической нестабильности миокарда. Кардиология 2011; 6: 66-82).
 30. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, et al. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences. Il J: Electrocardiol. 1991; 32-43.
 31. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 235-41.
 32. Nieminen T, Lehtima T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. Eur. Heart J. 2007; 28: 2332-7.
 33. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 2268-74.
 34. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46, 1: 75-82.
 35. Tanno K, Ryu S, Watanabe N, et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias. A prospective study using atrial pacing. Circulation 2004; 109: 1854-8.
 36. Nieminen T, Lehtinen R, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test (As a part of FINCAVAS). Eur Heart J 2007; 28: 2332-7.
 37. Avoort CJ, Filion KB, Dendukuri N, et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and metaanalysis. BMC Cardiovasc. Disord. 2009; 28, 9: 5.
 38. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53: 471-9.
 39. Heart rate variability. Measuring standards of the physiological interpretation and clinical treatment. Writing group of the European society of Cardiology and North-American society of stimulation and electrophysiology. European Heart Journal 1996; 17: 354-81).
 40. Chuhanin EV, Amirov NB, Morozova NI. Risk of the sudden death and the heart rate. Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny 2010; 3(4): 558-60. Russian (Чухнин Е.В., Амиров Н.Б., Морозова Н.И. Риск внезапной смерти и частота сердечных сокращений. Вестник современной клинической медицины 2010; 3(4): 558-60).
 41. Abramkin DV, Yavelov IS, Gratsianskiy NA. The comparison of the heart rate's changes value during the reflexive tests and heart rate variability for the prediction of the sudden death in post MI-patients. Kardiologiya 2004; 9: 34-42. Russian (Абрамкин Д. В., Явелев И. С., Грацианский Н. А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2004; 9: 34-42).
 42. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 687-97.
 43. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1991; 68: 434-9.
 44. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, et al. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. Br Heart J. 1991; 65: 14-9.
 45. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, et al. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. Am J Cardiol. 1993; 71: 1131-41.
 46. Shlyakht EV, Bergardt JeR, Parmon EV, et al. Heart rate turbulence by the sudden death's risk assessment. Vestnik aritmologii 2004; 38: 49-55. Russian (Шляхто Е. В., Бернгардт Э. Р., Пармон Е. В. и др. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти. Вестник аритмологии 2004; 38: 49-55).
 47. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). Am. J. Cardiol. 2002; 89: 184-90.
 48. Bauer A, Barthel P, Schneider R. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). Eur. Heart J. 2009; 30: 576-83.
 49. Huikuri H. V., Exner D. V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or nearfatal arrhythmic events. Heart Rhythm. 2010; 7, 2: 229-35.
 50. Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. Circ. J. 2013; 77 (2): 432-8.

СКИБИЦКИЙ ВИТАЛИЙ ВИКЕНТЬЕВИЧ

19 февраля 2015г исполнилось 60 лет Виталию Викентьевичу Скибицкому — доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета.

Скибицкий В. В. — врач в 4 поколении, родился в 1955г в г. Краснодар. В 1978г он с отличием окончил лечебный факультет Кубанского медицинского института им. Красной Армии. После окончания института учился в интернатуре, затем в заочной аспирантуре, успешно совмещая работу над кандидатской диссертацией с работой врача в инфарктном отделении больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара. В 1984г В. В. Скибицкий защитил кандидатскую диссертацию. Работа над диссертацией стала определенным рубежом в научной деятельности, после которого одним из самых важных для него направлений в науке стала психосоматика и возможность коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Важную роль в работе над этими проблемами сыграла встреча с российским ученым-физиологом Ф. З. Меерсоном. Благодаря этому плодотворному сотрудничеству, появилась возможность реализации на практике у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями медикаментозной коррекции негативных последствий хронического, дезадаптивного стресса. Блестящая защита в 1993г докторской диссертации “Фармакологическая активация стресс-лимитирующих систем в терапии нарушений ритма сердца”, которая вызвала большой интерес среди кардиологов, физиологов и фармакологов.

Все эти годы он успешно работал на кафедре госпитальной терапии: с 1984г — ассистентом, затем с 1987г — доцентом, возглавив вновь организованный в Кубанском медицинском институте курс клинической фармакологии.

В 1993г после защиты докторской диссертации и по настоящее время В. В. Скибицкий — заведующий кафедрой госпитальной терапии.

В. В. Скибицкий — автор и соавтор более 550 научных публикаций, 32 руководств и учебно-методических пособий для врачей и студентов, 8 монографий, 3 учебников, 5 патентов. Под его научным руководством защищено более 30 кандидатских и докторских диссертаций и инициирована поливекторность научно-исследовательских направлений на кафедре. На протяжении многих лет активно изучаются особенности течения и возможности фармакотерапии различной кардиоваскулярной патологии при таких коморбидных состояниях, как заболевания щитовидной железы, метаболический синдром, сахарный диабет, хроническая

обструктивная болезнь легких, тревожно-депрессивные расстройства. Особое место в научной деятельности кафедры занимают вопросы гендерной кардиологии, особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в естественной и хирургической постменопаузе, проблемы хронофармакотерапии. Результаты научных исследований активно внедряются в практическое здравоохранение г. Краснодара и Краснодарского края.

В 2002г по инициативе Виталия Викентьевича было организовано Краснодарское кардиологическое общество, объединяющее не только кардиологов, но и врачей других специальностей. На протяжении 13 лет общество активно занимается образовательной деятельностью с целью повышения качества оказания медицинской помощи и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В. В. Скибицкий является членом Правления РКО, РМОАГ, ОССН, членом ЕОК, Экспертного Совета по кардиологии Юга России, Редакционных Советов ряда медицинских журналов: Российского кардиологического журнала, журналов “Атеросклероз и дислипидемии”, “Системные гипертензии”, “Проблемы женского здоровья”, Кубанского научного медицинского вестника.

В. В. Скибицкий — председатель Краснодарских региональных отделений РМОАГ, НОА, Российского общества специалистов по проблемам женского здоровья, РосОКР, ОССН и др.

Активная научная, образовательная деятельность Виталия Викентьевича отмечена заслуженными наградами. В. В. Скибицкий является Заслуженным деятелем науки Кубани, Заслуженным работником здравоохранения Кубани, Лауреатом премии Комсомола Кубани, действительным членом (академиком) РАЕН, Заслуженным деятелем науки и образования. Он награжден почетными грамотами Минздравсоцразвития РФ, Департамента образования и науки Краснодарского края. За большой личный вклад в здравоохранение и медицинскую науку Республики Адыгея В. В. Скибицкий награжден высшей государственной наградой Республики — медалью “Слава Адыгеи”.

Редакция Российского кардиологического журнала, коллеги, ученики и друзья сердечно поздравляют Виталия Викентьевича с юбилеем, и от всей души желают ему здоровья и успехов во всех начинаниях на благо народов России!



АБДУЛЛАЕВ АЛИГАДЖИ АБДУЛЛАЕВИЧ

Юбиляр родился 21 марта 1945 года. В 1962г окончил Нижне-Гакваринскую среднюю школу с золотой медалью (эта медаль была первой в Цумадинском районе Дагестана).

В 1962г поступил и в 1971г окончил Дагестанский государственный медицинский институт (в 1964–67гг служил в Советской Армии).

С 1971 по 1974гг по распределению работал врачом-терапевтом и кардиологом в Тульской области. В 1975–78гг проходил целевую аспирантуру по кардиологии во 2 МОЛГМИ им. Н. Н. Пирогова. В 1979г защитил кандидатскую диссертацию, посвященную нарушению реологических свойств крови при пароксизмальных аритмиях сердца, в Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова.

С 1978г по настоящее время работает в Дагестанской государственной медицинской академии (ДГМА).

В 1992–94гг проходил докторантуру в Российском государственном медицинском университете. В 1995г защитил докторскую диссертацию, посвященную плазмаферезу и плазмосорбции при инфаркте миокарда, в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (научный руководитель кандидатской и консультант по докторской диссертациям — проф. В. А. Люсов).

С 1995г заведует кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики Дагестанской государственной медицинской академии МЗ РФ. Проводит последиplomную подготовку врачей для лечебно-профилактических учреждений по специальностям — кардиология, терапия, скорая медицинская помощь, общая врачебная практика и функциональная диагностика.

Алигаджи Абдуллаевич — заслуженный врач и деятель науки Республики Дагестан, председатель Дагестанского республиканского отделения и член президиума Правления Российского кардиологического общества, почетный кардиолог России, академик РАЕН, член Профильной комиссии экспертного совета МЗ РФ и главный специалист МЗ РД по общей врачебной практике. Председатель Дагестанских республиканских отделений РФ: Ассоциации врачей общей практики и Научного общества по изучению атеросклероза. Член редакционных советов: “Российского кардиологического журнала”, журналов “Атеросклероз и дислипидемии”, “Паллиативная медицина и реабилитация”, “Российский семейный врач” и “Вестник ДГМА”.

Алигаджи Абдуллаевич является автором 180 научных и 20 научно-методических работ. Под его руководством защищено 8 кандидатских и одна докторская работа.

Редакционная коллегия и редакция Российского кардиологического журнала сердечно поздравляют Алигаджи Абдуллаевича с юбилеем и искренне желают ему крепкого здоровья, радости жизни и дальнейших успехов в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями на благо народов России.

ПАМЯТИ ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО ФАТЕНКОВА ВЕНИАМИНА НИКОЛАЕВИЧА

В этом году не стало выдающегося ученого, широко известного самарского врача-терапевта и кардиолога — профессора Вениамина Николаевича Фатенкова. Его имя в отечественной кардиологии навсегда связано с формированием понятия об активной диастоле, изучаемой им на заре развития современных представлений о биомеханике сердца. Всю свою профессиональную жизнь В. Н. Фатенков провел в Самарском государственном медицинском университете, пройдя путь от больничного ординатора до заведующего кафедрой пропедевтической терапии, которую он возглавлял более 30 лет. Он сам и его коллеги смогли внести ясность во множество сложных вопросов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, а сотни пациентов, которым удалось помочь, благодарны опытным, грамотным врачам, работавшим и продолжающим работать на кафедре.

Вениамин Николаевич был преданным учеником заслуженного деятеля науки РСФСР профессора С. В. Шестакова, которого по праву можно назвать основоположником кардиологической школы в Самаре. Будучи увлеченным учёным, грамотным врачом, талантливым организатором и необыкновенно эрудированным человеком, В. Н. Фатенков всецело посвятил себя служению медицинской науке. За время долгой и самоотверженной работы в терапевтической клинике постепенно определялось главное направление его исследований — кардиология. В 1963 году он впервые в СССР обнаружил аутоаллергические реакции у больных инфарктом миокарда. Многочисленные экспериментальные исследования подтвердили это явление. По данной проблеме В. Н. Фатенков защитил кандидатскую и докторскую диссертации, в которых детально описал морфологические и гистохимические изменения в миокарде при экспериментальном инфаркте миокарда. Подобные изменения характеризовали аутоиммунное воспаление в участках миокарда, удаленных от зоны некроза. Была подтверждена классическая триада: некроз, воспаление, формирование рубца. Он также разработал схему противовоспалительной терапии при ИМ и доказал ее эффективность.

Неудивительно, что основным направлением научной деятельности на доверенной ему в 1970 году кафедре пропедевтической терапии (тогда еще Куйбышевского медицинского института) стало изучение именно заболеваний сердечно-сосудистой системы. В те годы это было событие, когда кафедру возглавил молодой человек в 32 года!

Вениамин Николаевич всячески стремился создать необходимые условия для научно-исследовательской деятельности: оснастил кафедру самыми

современными аппаратами диагностики, различными приборами для проведения сложных исследований — велоэргометрии, поликардиографии, фонокардиографии, тетраполярной грудной реографии; внедрил принципиально новые лабораторные методики. Было начато сотрудничество со специалистами по вычислительной технике и разработаны программы компьютерной обработки полученных данных. Кафедра одна из первых в институте была оснащена компьютерами.

К 1970 году на кафедре основным научным направлением было исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Сотрудники использовали ЭКГ, векторкардиографию, баллистокardiографию, тетраполярную реографию, кинетокardiографию и электрокимографию. Требовалось привлечение к научным исследованиям молодых, энергичных и талантливых врачей. Профессором В. Н. Фатенковым было сформулировано главное направление научной тематики кафедры — “Раннее выявление, диагностика и эффективное лечение основных сердечно-сосудистых заболеваний”.

Профессор В. Н. Фатенков предлагал своим многочисленным ученикам изучить центральную гемодинамику и фазовую структуру сердечного цикла у больных ожирением, аортальными и митральными пороками сердца, тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца, аритмиями. Все исследования убедительно доказали нарушения и гемодинамики, и фазовой структуры сердечного цикла, а главным образом — диастолической функции сердца.

Полученные данные соответствовали существовавшим стандартам кардиологии того времени. Но они касались только изменений ударного объема и длительности фаз — косвенных показателей биомеханики. Детально анализируя все выполненные работы, профессор В. Н. Фатенков пришел к твердому убеждению — начальные нарушения функции сердца развиваются в диастолу, но не в систолу, как было принято считать в то время. Он изучил анатомическую структуру сердца по работам зарубежных и отечественных авторов, сам многократно препарировал сердца животных и убедился в наличии трех мышечных слоев, образующих стенки желудочков. Мышцы сердца — поперечно-полосатые, и существующее мнение, что систола — сокращение мышц, а диастола — расслабление, противоречит физиоло-



гическому закону функции поперечно-полосатых мышц.

Во второй половине 70-х годов профессор В. Н. Фатенков после многочисленных экспериментов сформулировал положения теории биомеханики сердца, в которой он предлагал совершенно новый взгляд на его работу. Вопреки общепринятому мнению, что диастола сердца — это пассивное расслабление миокарда, Вениамин Николаевич предлагал по-иному взглянуть на сердечные сокращения, доказывая, что и систола, и диастола являются активными процессами, происходящими в результате работы различных слоев сердечной мышцы.

Работы профессора и его коллег открыли новое понимание механизмов различных заболеваний сердца. Так, к примеру, именно нарушения диастолы стали рассматриваться как основной фактор, приводящий к недостаточности кровообращения. Вслед за этим изменились и подходы к лечению больных.

Следующим этапом стало изучение биомеханики малого круга по реопульмонограмме легочной артерии, которую регистрировали на полиграфах.

Профессор В. Н. Фатенков предложил будущим авторам проводить комплексное исследование больных с применением анализа апекскардиограмм, реопульмонограмм и эхокардиограмм. Его ученики выявили четкую корреляцию нарушений биомеханики левого желудочка и малого круга кровообращения при прогрессировании ИБС и развитии хронической сердечной недостаточности и установили новые количественные диагностические критерии этих состояний.

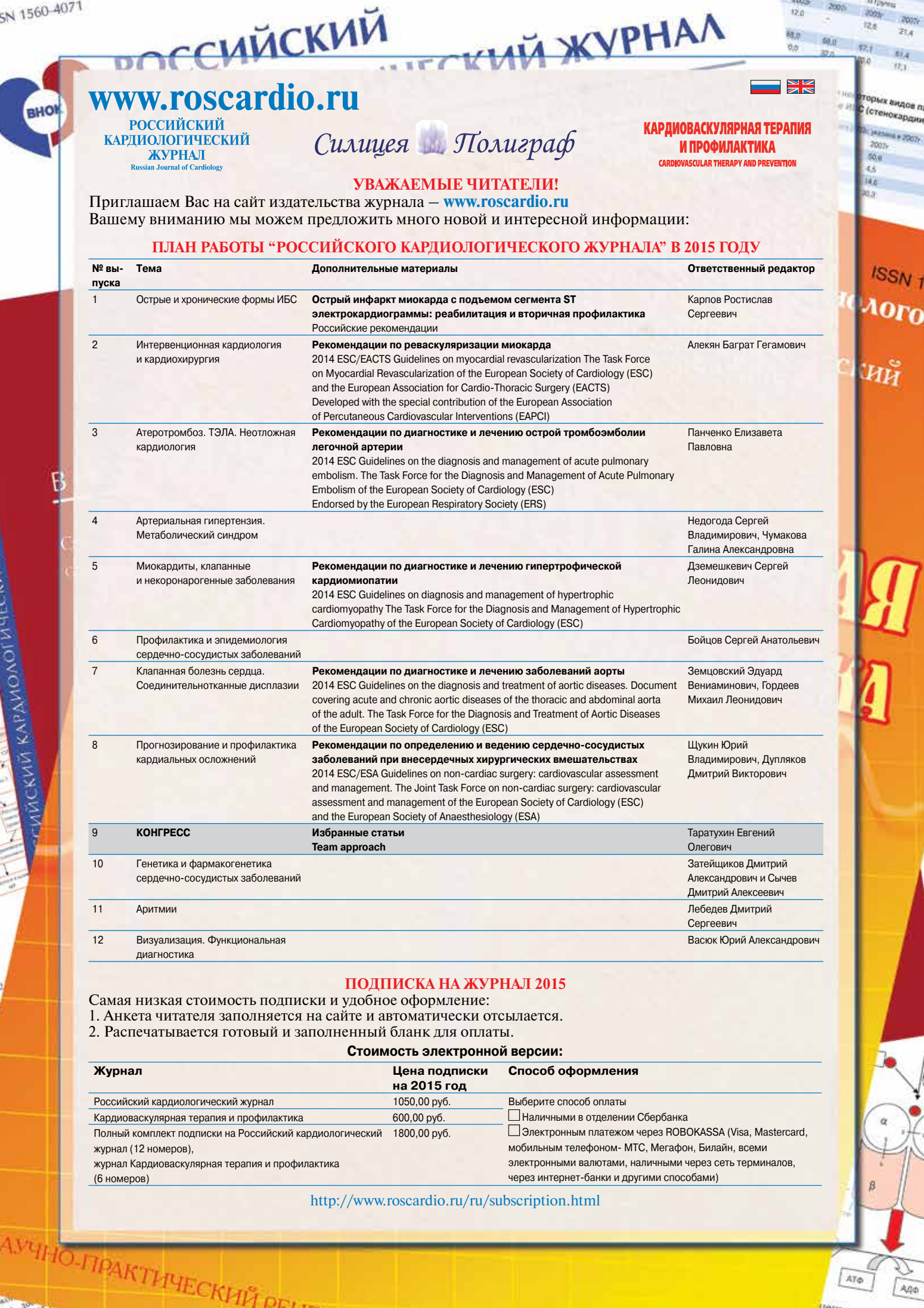
С 1996 года профессор В. Н. Фатенков приступил к разработке компьютерного анализа биомеханики артерий большого круга. Детальный анализ данных литературы по анатомической структуре артерий различного типа, их механической активности, формированию пульсовой волны и артериального давления показал основную роль артерий по перемещению

крови. Под руководством профессора был разработан метод компьютерной сфигмографии, установлено различие фазовой структуры и биомеханики, зависящее от строения артерий: возрастание пропульсивной функции от центра к периферии. Таким образом, под руководством профессора В. Н. Фатенкова был разработан комплекс автоматизированной оценки функции сердца, малого круга и артериального русла.

Результаты исследований были представлены на всех кардиологических конференциях и конгрессах в СССР и Российской Федерации, а также за рубежом. Более 20 лет В. Н. Фатенков входил в состав правления ВНОК. Профессор В. Н. Фатенков с сотрудниками являлся автором более 3000 работ в различных изданиях и свыше 100 рационализаторских предложений. Последние десятилетия его работы были очень плодотворны для кафедры. Были защищены 10 докторских и 40 кандидатских диссертаций, изданы 21 монография, получены патенты на 8 изобретений.

Вениамин Николаевич был и талантливым педагогом, воспитав не один десяток молодых специалистов. С 2000 по 2004 год профессор В. Н. Фатенков опубликовал учебное пособие в 4-х частях “Внутренние болезни”, рекомендованное учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов. В последующие годы он переработал данное пособие и внес изменения в соответствии с положениями доказательной медицины. В результате этой работы им подготовлен и издан в 2008 году учебник “Внутренние болезни” для студентов медицинских вузов.

Ученики и коллеги Вениамина Николаевича гордятся им и считают за честь, что им повезло работать рядом с таким талантливым ученым, энтузиазм которого, самоотверженность и преданность любимому делу всегда будут примером для будущих поколений врачей.



www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэция Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — www.rosocardio.ru

Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

ПЛАН РАБОТЫ “РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА” В 2015 ГОДУ

№ вы- пуска	Тема	Дополнительные материалы	Ответственный редактор
1	Острые и хронические формы ИБС	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика Российские рекомендации	Карпов Ростислав Сергеевич
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)	Алекян Баграт Гегамович
3	Атеротромбоз. ТЭЛА. Неотложная кардиология	Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)	Панченко Елизавета Павловна
4	Артериальная гипертензия. Метаболический синдром		Недогода Сергей Владимирович, Чумакова Галина Александровна
5	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)	Дземешкевич Сергей Леонидович
6	Профилактика и эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний		Бойцов Сергей Анатольевич
7	Клапанная болезнь сердца. Соединительнотканная дисплазия	Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)	Земцовский Эдуард Вениаминович, Гордеев Михаил Леонидович
8	Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений	Рекомендации по определению и ведению сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)	Щукин Юрий Владимирович, Дупляков Дмитрий Викторович
9	КОНГРЕСС	Избранные статьи Team approach	Таратухин Евгений Олегович
10	Генетика и фармакогенетика сердечно-сосудистых заболеваний		Затейщиков Дмитрий Александрович, Сычев Дмитрий Алексеевич
11	Аритмии		Лебедев Дмитрий Сергеевич
12	Визуализация. Функциональная диагностика		Васюк Юрий Александрович

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ 2015

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Стоимость электронной версии:

Журнал	Цена подписки на 2015 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	1050,00 руб.	Выберите способ оплаты
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	600,00 руб.	☐ Наличными в отделении Сбербанка
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	1800,00 руб.	☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

Оригинальный инновационный препарат

ТРОМБОВАЗИМ®

Первый пероральный тромболитик



Три вида действия:



Тромболитическое/фибринолитическое

обеспечивает прямую деструкцию нитей фибрина (разрушает каркас тромба)



Противовоспалительное

уменьшает эндогенно-обусловленное повреждение эндотелия и стимулирует протективную функцию лимфатической системы



Антитромботическое

препятствует полимеризации фибрина и снижает адгезию тромбоцитов

Показания : **в комплексной терапии ХВН**

Способ применения : **по 1 капсуле 2 раза в день. Курс 20 дней**