

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Отдаленные результаты ЧКВ
при лечении пациентов со стабильной ИБС

Предикторы послеоперационной когнитивной
дисфункции после КШ

Сердечно-сосудистые осложнения при КШ
на “работающем сердце” в зависимости
от режима сахароснижающей терапии

Функция почек после КШ
у больных с предиабетом

Деформация левого желудочка
в продольном направлении
после стентирования коронарных артерий

Оценка факторов риска
для выбора стратегии реваскуляризации
у больных ИМпСТ при многососудистом
поражении коронарного русла

Хирургическая и эндоваскулярная
реваскуляризация миокарда
у больных с многососудистым поражением

В ФОКУСЕ:

Интервенционная кардиология и кардиохирургия.

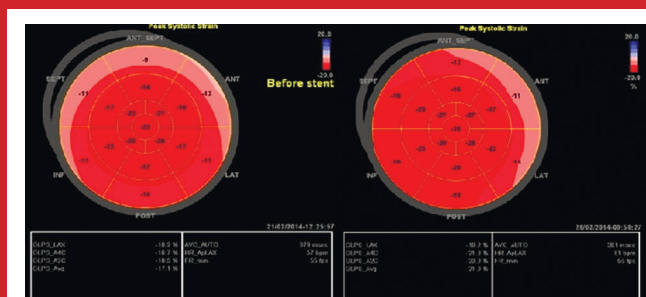


Рис. 1. Клинический пример. Положительная динамика GLSV после стентирования обходящей артерии у пациента 59 лет. До ЧКВ GLSV=-17,1%, после ЧКВ GLSV=-21%.

Сокращения: GLSV — глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

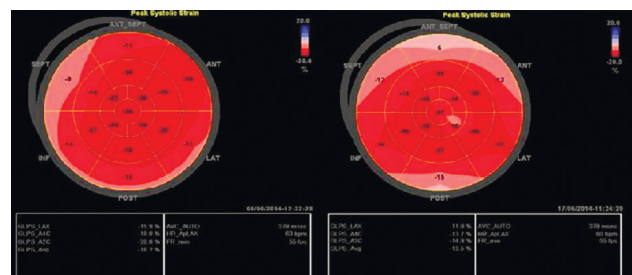


Рис. 2. Клинический пример. Отрицательная динамика GLSV после стентирования правой коронарной артерии у пациента 57 лет. До ЧКВ GLSV=-18,2%, после ЧКВ GLSV=13,5%.

Сокращения: GLSV — глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

См. на стр. 40.

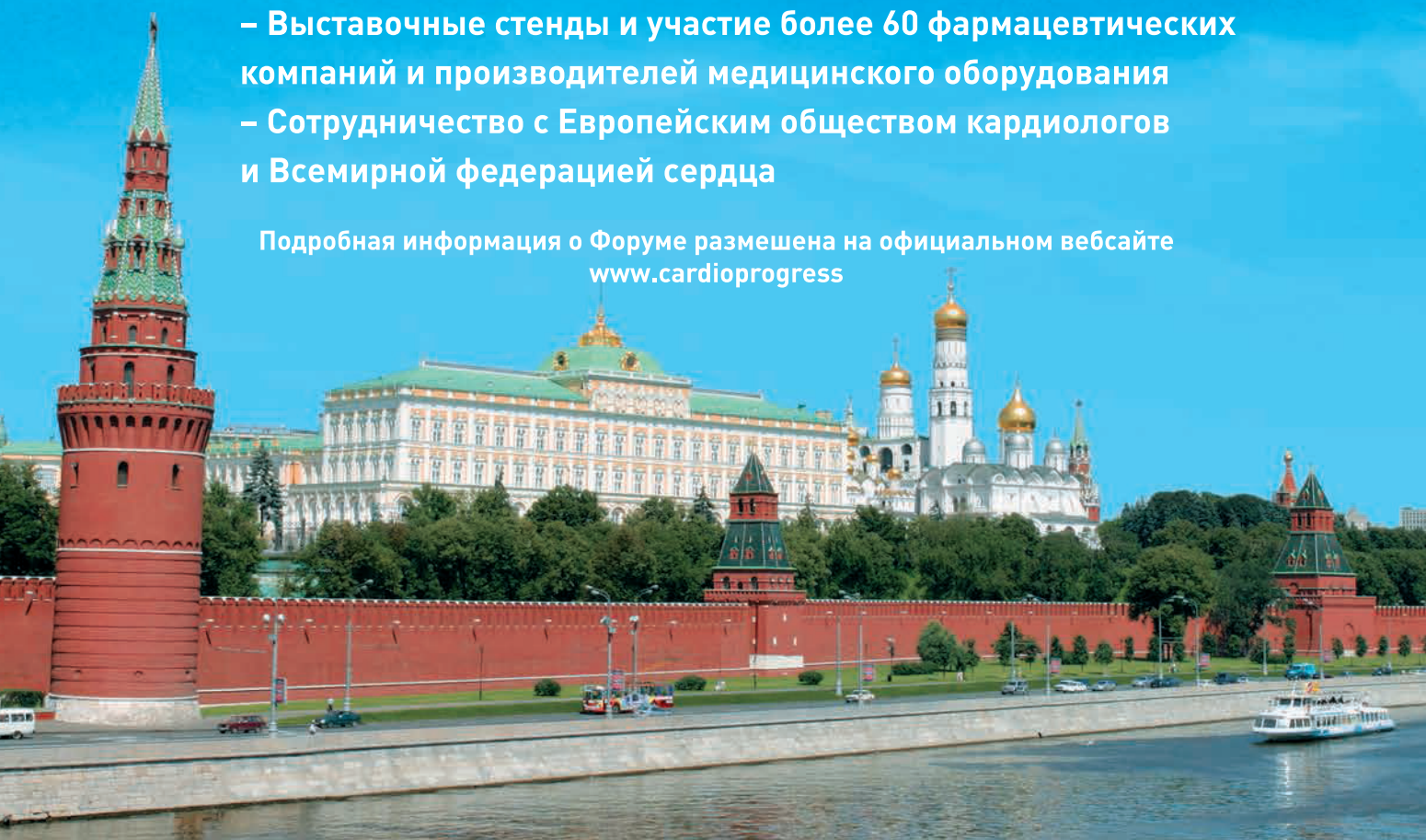
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте
www.cardioprogress





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS

Российский индекс научного цитирования: 3,143
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 1,134

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

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

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

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
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 Б. Ю.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (130) 2016

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галайчик 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)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Белов Ю. В. (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)
Хлудеева 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)

The Journal is included in SCOPUS

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX): 3,143
Impact-factor (RCI-2014) 1,134

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

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

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

Subscription: www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
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 V. Yu.,
Ivanova A. E.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 2 (130) 2016

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)
Galjavich 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)
Dzgemeshkevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya 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)

Belov Yu. V. (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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Кузнецов В. А., Самойлова Е. П., Бессонов И. С.,
Гультяева Е. П., Зырянов И. П., Бердинских С. Г.,
Горбатенко Е. А., Колунин Г. В.

Отдаленные результаты чрескожных коронарных
вмешательств в сравнении с медикаментозной терапией
при лечении пациентов со стабильной ишемической
болезнью сердца в реальной клинической практике

7 Kuznetsov V. A., Samoylova E. P., Bessonov I. S.,
Gulyaeva E. P., Zyryanov I. P., Berdinskikh S. G.,
Gorbatenko E. A., Kolunin G. V.

Long term results of percutaneous coronary interventions
comparing with conservative management in treatment
of stable ischemic heart disease patients under real
circumstances

Трубникова О. А., Мамонтова А. С., Малева О. В.,
Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Кузьмина А. А., Каган Е. С.,
Барбараш О. Л.

Предикторы стойкой послеоперационной когнитивной
дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа,
перенесших коронарное шунтирование

12 Trubnikova O. A., Mamontova A. S., Maleva O. V.,
Tarasova I. V., Kukhareva I. N., Kuzmina A. A., Kagan E. S.,
Barbarash O. L.

Predictors of persistent post-operation cognitive dysfunction
in 2 type diabetes patients after coronary bypass grafting

Бородашкина С. Ю., Подкаменный В. А., Протасов К. В.
Сердечно-сосудистые осложнения и состояние
углеводного обмена при коронарном шунтировании
на "работающем сердце" в зависимости от режима
сахароснижающей терапии у больных ишемической
болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

19 Borodashkina S. Yu., Podkamenny V. A., Protasov K. V.
Cardiovascular complications and carbohydrate metabolism
in coronary shunting "off-pump" according to the regimen
of glucose lowering treatment in ischemic heart disease
and diabetes

Кремнева Л. В., Суплотов С. Н., Арутюнян Л. А.
Функция почек после коронарного шунтирования
у больных с предиабетом

25 Kremneva L. V., Suplotov S. N., Arutyunyan L. A.
Kidney function after coronary bypass in prediabetes patients

Аргунова Ю. А., Трубникова О. А., Мамонтова А. С.,
Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Малева О. В., Барбараш О. Л.
Влияние трехнедельного курса аэробных физических
тренировок на нейродинамические показатели
пациентов, перенесших коронарное шунтирование

30 Argunova Y. A., Trubnikova O. A., Mamontova A. S.,
Syrova I. D., Kuhareva I. N., Maleva O. V., Barbarash O. L.
The influence of three-week aerobic exercise program on
neurodynamic parameters of patients underwent coronary
bypass grafting

Павлюкова Е. Н., Гладких Н. Н., Баев А. Е., Карпов Р. С.
Глобальная деформация левого желудочка в продольном
направлении после стентирования коронарных артерий
у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

37 Pavlyukova E. N., Gladkikh N. N., Baev A. E., Karpov R. S.
Global longitudinal strain of the left ventricle after coronary
stenting in stable ischemic heart disease

Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Каган Е. С., Барбараш О. Л.,
Барбараш Л. С.

Комплексная оценка факторов риска для
дифференцированного выбора стратегии
реvascularизации у больных инфарктом миокарда
с подъемом сегмента ST при многососудистом
поражении коронарного русла

43 Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Kagan E. S., Barbarash O. L.,
Barbarash L. S.

Complex assessment of risk factors for precise choice
of revascularization strategy in ST elevation myocardial
infarction and multivessel coronary disease

Корок Е. В., Сумин А. Н., Синьков М. А., Нагирняк О. А.,
Чичкова Т. Ю., Барбараш Л. С.

Частота выявления интактных коронарных артерий
в зависимости от показаний для плановой коронарной
ангиографии

52 Korok E. V., Sumin A. N., Sinkov M. A., Nagirnyak O. A.,
Chichkova T. Yu., Barbarash L. S.

The prevalence of intact coronary arteries in relation with
indications for scheduled coronary arteriography

Каштанова Е. В., Чернявский А. М., Полонская Я. В., Стахнёва Е. М., Кургузов А. В., Мурашов И. С., Каменская О. В., Рагино Ю. И.
Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом

Сумин А. Н., Осокина А. В., Федорова Н. В., Райх О. И., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л.
Тип личности Д и уровень маркеров субклинического воспаления у больных ИБС

Стародубцева И. А., Васильева Л. В.
Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Барбараш О. Л., Кашталап В. В.
Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии. Факты и предположения

Васильева Л. В., Евстратова Е. Ф., Никитин А. В., Бурдина Н. С., Леднёва В. С.
Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Гордеев И. Г., Лебедева А. Ю., Волов Н. А., Гришина И. С., Семиохина А. С.
Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных с многососудистым поражением

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Бобров А. Л., Куликов А. Н., Горохова Е. В., Рудь С. Д., Бобров Л. Л.
Случай скоротечного развития и прогрессирования сердечной недостаточности у пациента с амилоидозом сердца

ПРЕСС-РЕЛИЗ

ПАМЯТИ

Сулимов Виталий Андреевич

ИНФОРМАЦИЯ

XV Съезд кардиологов Юга России, Ростов-на Дону, 27-29 мая 2016

Правила публикации авторских материалов 2016

60 Kashtanova E. V., Chernjavsky A. M., Polonskaya Ya. V., Stakhneva E. M., Kurguzov A. V., Murashov I. S., Kamenskaya O. V., Ragino Yu. I.
The assessment of biomarker complex in men with coronary atherosclerosis

65 Sumin A. N., Osokina A. V., Fedorova N. V., Raikh O. I., Khryachkova O. N., Barbarash O. L.
Personality type D and the level of subclinical inflammation markers in CHD patients

71 Starodubtseva I. A., Vasilieva L. V.
Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

75 Barbarash O. L., Kashtalap V. V.
Timeline for the double antiplatelet therapy. Facts and suggestions

84 Vasilieva L. V., Evstratova E. F., Nikitin A. V., Burdina N. S., Lednyova V. S.
Differentiated approach to treatment of osteoarthritis in cardiovascular pathology

OPINION ON A PROBLEM

90 Gordeev I. G., Lebedeva A. Yu., Volov N. A., Grishina I. S., Semiokhina A. S.
Surgical and endovascular revascularization of myocardium in multivessel disease

CLINICAL CASE

95 Bobrov A. L., Kulikov A. N., Gorokhova E. V., Rud' S. D., Bobrov L. L.
A case of fulminant development and progression of heart failure in heart amyloidosis

PRESS RELEASE

97

AD MEMORIAM

99 Vitaly A. Sulimov

INFORMATION

101 XV Congress of cardiologists of Southern Russia, Rostov-on-Don, 27-29 May 2016

102 The rules for authors 2016

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам очередной номер Российского кардиологического журнала, который посвящен интервенционной кардиологии и кардиохирургии.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является значимой методикой для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с другими комплексными мерами, повышающими эффективность лечения: диспансерного наблюдения, первичной профилактики, разработкой новых фармацевтических препаратов. В России отмечается ежегодный рост числа выполняемых ЧКВ, поскольку операция является превалирующим методом выбора в лечении больных с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Однако послеоперационное ведение больных, имеющих осложнения в виде сопутствующих патологий — например, сахарный диабет, является важным аспектом наблюдений, которые в будущем помогут разработать эффективные рекомендации пост-клинического ведения такой категории больных. В номере предлагается пять статей от разных авторских коллективов, изучающих данную тему.

В одном исследовании были определены подходы к дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации для больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла, учитывающие комплекс клинико-демографических и анатомо-ангиографических факторов, разработан специальный калькулятор, с помощью которого становится возможным осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации для конкретного пациента на этапе, предшествующем первичному ЧКВ.

Еще одна важная тема касается процедуры стентирования коронарных артерий и ее влияния на состояние левого желудочка.

Коронароангиография (КАГ) в настоящее время остается золотым стандартом в диагностике ИБС и выявлении больных, требующих реваскуляризации миокарда. Однако зачастую КАГ проводится без достаточных показаний для данной инвазивной процедуры, и у большого процента больных не находят изменений. Авторы из Кемерово изучают выборку



историй болезни и приходят к выводу, что примерно у трети пациентов отсутствовали стенозы при проведении планового КАГ, поэтому необходимо применять дополнительную методику перед оперативным вмешательством для выявления интактных коронарных артерий — например, мультиспиральную компьютерную томографию.

В разделе “Мнение по проблеме” представлен сравнительный анализ тактик рациональной полной и неполной реваскуляризации, у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и со стенокардией напряжения, подвергшихся многососудистому стентированию и аорто-коронарному шунтированию. Пациенты с диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий являются одной из наиболее сложных категорий больных. Потребность в выполнении реваскуляризации в этой группе высока и, по данным ряда авторов, составляет 70% от всех оперативных вмешательств. Проблема выбора оптимальной тактики лечения диффузного коронарного атеросклероза (аорто-коронарное шунтирование, эндоваскулярная реваскуляризация, консервативное ведение) до сих пор является предметом споров и дискуссий в современной научной литературе.

Академик РАН, д.м.н., профессор
Белов Юрий Владимирович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Сообщается о применении прополиса для покрытия коронарных стентов в антитромбоцитарных целях и для профилактики рестеноза. Lih, et al. (2016) в лабораторных условиях исследовали кобальт-хромовые стенты с покрытием аспирином, прасугрелом и прополисом. Обнаружена совместимость с кровью, свойство противостоять адсорбции фибриногена. Покрытие аспирином и прополисом также показало снижение адгезии тромбоцитов и удлинение времени свёртывания крови, резкое снижение секреции интерлейкинов ИЛ-8 и ИЛ-6. Авторы предполагают, что подобное направление может стать альтернативной антитромботической терапией после имплантации стентов.

(По данным: *Colloids and Surfaces*, 2016)

По-прежнему не удаётся решить проблему свободно-радикально окисления. Patel, et al. (2016) исследовали современные биомаркеры этого процесса — аминокислоты, цистин, а также уровень глутатиона, и их соотношения, у пациентов с ишемической болезнью сердца. Всего было включено 1411 пациентов, которых наблюдали в среднем 4,7 лет. Умерло 247 человек. После статистической обработки выявлено, что более высокий риск смерти был у тех, чей уровень цистина был выше среднего ($> +1$ стандартного отклонения) (отношение рисков 1,63), а уровень глутатиона — ниже среднего (< -1 ст. откл.) (отношение рисков 2,19). Более того, отношение цистин/глутатион было прямо ассоциировано со смертностью (отношение рисков 1,92), причём это не зависело от уровня высокочувствительного С-реактивного белка.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Регулярное потребление сахаросодержащих напитков ведёт к ненормальному отложению абдоминального (висцерального) жира. Ma, et al. (2016) дважды исследовали висцеральную жировую ткань 1003 участников методом компьютерной томографии, в рамках Фремингемского исследования, с интервалом около 6 лет. Статистический анализ проводился по отношению к количеству потребляемых сладких газированных напитков с коррекцией на массу тела и её изменение за время исследования. Прирост объёма жировой ткани соответствовал количеству потребляемых напитков, от 658 см³ у потребляющих менее 1 стакана в месяц до 852 см³ у потребляющих ежедневно. Участники, употребляющие только “диетические” газированные напитки, не имели прироста висцеральной жировой ткани.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Авторы Zulkifly, et al. обращаются к самоощущению пациентом своего состояния. Они провели анализ данных 3692 беременных женщин по данным исследова-

ния MUSP, начатого в 1981 году. Интересом было их ощущение течения беременности и жалобы на те или иные ощущаемые ими проблемы. За исключением серьёзных клинических осложнений, в анализ вошли остальные жалобы. Выяснилось, что при переживании женщиной течения беременности как имеющего те или иные проблемы, спустя 21 год шанс иметь артериальную гипертензию был на 30% выше; шансы спустя 21 год иметь тот или иной диагноз сердечно-сосудистого заболевания были в два раза выше. Авторы заключают, что у женщин, чьё течение беременности не кажется им полностью гладким, более высокий риск позже заболеть тем или иным сердечно-сосудистым заболеванием.

(По данным: *SpringerPlus*, 2016)

Wu, et al. (2016) обнаружили свойства ингибирования ангиотензин-превращающего фермента у некоторых белков семян сорго. Авторы предполагают, что такая пищевая добавка может сыграть роль в профилактике и лечении артериальной гипертензии.

(По данным: *Food Chemistry*, 2016)

“Чувствительность к тревоге”, то есть, страх к ситуациям, которые могут вызывать тревогу и сопутствующие переживания, оказывает влияние на тяжесть табачной зависимости. Guillot, et al. (2016) провели исследование 473 курильщиков, обратившихся за консультированием в желании бросить курить. После изучения физических, когнитивных и социальных проблем, связанных с отказом от курения, было выявлено, что предвосхищение испытывания тревоги и сопутствующих негативных переживаний оказывает сильное влияние на способность отказаться от курения. Подобные сведения могут иметь серьёзное значение в работе с зависимостями.

(По данным: *Addictive Behaviors*, 2016)

Обсчёт суммарной элевации сегмента ST и девиации сегмента ST при остром инфаркте миокарда может служить прогностическим фактором состояния миокарда после реперфузионной терапии. Baineu, et al. (2016) провели анализ ЭКГ 1859 пациентов, включённых в исследование STREAM (реперфузия при инфаркте миокарда). Конечными точками на 30-й день были смерть, шок, застойная сердечная недостаточность, повторный инфаркт. Увеличение суммы элеваций сегментов ST было прямо достоверно ассоциировано с рисками 30-дневных конечных точек: 10,3% при 0-5 мм, 12,4% при 5,5-8,5 мм, 12,1% при 9-13,5 мм, 17,6% при $>14,0$ мм. То же относилось к сумме девиаций ST: 9,0% (0-9 мм), 13,5% (9,5-14 мм), 14,7% (14,5-20 мм), 15,3% (>20 мм). В отношении той или иной стратегии реперфузии (чрескожное вмешательство или тромболизис) различий не было.

(По данным: *The Heart*, 2016)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В СРАВНЕНИИ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кузнецов В. А., Самойлова Е. П., Бессонов И. С., Гультяева Е. П., Зырянов И. П., Бердинских С. Г., Горбатенко Е. А., Колунин Г. В.

Цель. Оценить отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) в реальной клинической практике.

Материал и методы. Группу ЧКВ составили 150 пациентов со стабильной ИБС после ЧКВ, отобранных случайным образом из "Регистра проведенных операций коронарной ангиографии". Группу сравнения составили отобранные из Регистра случайным образом 150 больных со стабильной ИБС, получавших только медикаментозную терапию (МТ).

Результаты. В отдаленном периоде было выявлено, что общая смертность (4,0% против 11,3%, $p=0,017$) и смертность от сердечно-сосудистых причин (3,3% против 10,7%, $p=0,013$) была ниже в группе ЧКВ. После ЧКВ реже проводилось коронарное шунтирование (2,0% против 10,0%, $p=0,004$). По частоте развития инфаркта миокарда между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий (6,7% и 5,3%, $p=0,627$). Анализ кривых Каплана-Мейера показал, что позитивный эффект ЧКВ реализовывался после 15 месяцев и прогрессивно увеличивался до конца периода наблюдения.

При проведении пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что в отдаленном периоде наблюдения выполнение ЧКВ ассоциировалось с увеличением выживаемости в 2,8 раза (ОР=2,81, 95% ДИ 1,03-7,69, $p=0,044$). При этом выживаемость в отдаленном периоде не продемонстрировала независимой взаимосвязи со степенью поражения коронарных артерий. В группе ЧКВ так же, как и в группе МТ, не было выявлено положительной динамики функциональных классов стенокардии напряжения. В группе МТ за период наблюдения функциональный класс сердечной недостаточности стал тяжелее, в группе ЧКВ статистически значимой динамики функционального класса сердечной недостаточности не было отмечено.

Заключение. Реальная клиническая практика подтвердила эффективность ЧКВ в сочетании с МТ в лечении стабильной ИБС. При оценке отдаленных результатов проведение ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС ассоциировалось с увеличением выживаемости в 2,8 раза относительно пациентов группы изолированной МТ. Позитивный эффект ЧКВ реализовывался после 15 месяцев и прогрессивно увеличивался до конца периода наблюдения.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-7-11>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, медикаментозная терапия.

Филиал НИИ кардиологии Тюменский кардиологический центр, Тюмень, Россия.

Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор филиала, Самойлова Е. П.* — аспирант, врач-кардиолог клинического отделения №2, Бессонов И. С. — к.м.н., врач отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения №1, Гультяева Е. П. — к.м.н., зав. консультативным отделением, с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, Зырянов И. П. — к.м.н., зав. отделением рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения №1, заместитель директора по научной и лечебной работе, Бердинских С. Г. — к.м.н., врач-кардиолог консультативного отделения, Горбатенко Е. А. — лаборант-исследователь ЛИД НОИМИ, Колунин Г. В. — зав. отделением рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения №2, с.н.с. ЛИД НОИМИ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

samoilova_elen85@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МТ — медикаментозная терапия.

Рукопись получена 06.05.2015

Рецензия получена 05.09.2015

Принята к публикации 14.09.2015

LONG TERM RESULTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS COMPARING WITH CONSERVATIVE MANAGEMENT IN TREATMENT OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS UNDER REAL CIRCUMSTANCES

Kuznetsov V. A., Samoylova E. P., Bessonov I. S., Gultyayeva E. P., Zyryanov I. P., Berdinskikh S. G., Gorbatenko E. A., Kolunin G. V.

Aim. To evaluate long term results of percutaneous coronary interventions (PCI) in stable ischemic heart disease patients (IHD) under real clinical circumstances.

Material and methods. The PCI group consisted of 150 patients with stable IHD after PCI, randomly selected from the Registry of Coronary Angiography. Comparison group consisted of randomly selected from the Registry 150 patients with stable IHD receiving only drug therapy (DT).

Results. In long term period it was found that total mortality (4,0% vs. 11,3%, $p=0,017$) and cardiovascular mortality (3,3% vs. 10,7%, $p=0,013$) were lower in PCI group. After PCI there was rarer coronary bypass operation need (2,0% vs. 10,0%, $p=0,004$). By the prevalence of myocardial infarction in compared groups there were no statistically significant differences (6,7% vs. 5,3%, $p=0,627$). Kaplan-Meier curve analysis showed that positive effect of PCI was fulfilled in 15 months and progressively increased until the end of follow-up.

In stepped regression of Cox proportional risks it was revealed that in long term period PCI performing associated with the increase of survival rate 2,8 times (RR=2,81, 95% CI 1,03-7,69, $p=0,044$). Long term survival showed independent relation with the grade of coronary lesion. In PCI group, as in DT group, there

were no positive dynamics of angina functional classes. In MT group during the follow-up functional class of heart failure became harder than in PCI group, and in PCI group there were no significant dynamics of heart failure functional class.

Conclusion. Real clinical practice proved the effectiveness of PCI with DT in treatment of stable IHD. In long term results evaluation, PCI for stable IHD associated with the increase of survival 2,8 times comparing with the group with only DT. Positive PCI effect realized after 15 months and progressively increased to the end of follow-up.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-7-11>

Key words: ischemic heart disease, percutaneous coronary interventions, medication therapy.

Branch of SRI Cardiology Tyumen Center of Cardiology, Tyumen, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности как во всем мире, так и в России [1]. Снижение сердечно-сосудистой смертности в экономически развитых странах началось в 80-х годах прошлого века, в России — с 2004г, однако уровень последней все еще остается высоким [2]. Наряду с повышением эффективности медикаментозного лечения, диспансерного наблюдения и первичной профилактики, среди причин снижения смертности от ССЗ особое место занимают чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). В России отмечается ежегодный рост числа выполняемых ЧКВ, хотя по количеству процедур Россия все еще значительно отстает от государств Евросоюза, где в среднем выполняется 1871 ЧКВ на 1 млн населения. Для России этот показатель составляет 531 процедуру на 1 млн [3, 4]. Сегодня ЧКВ является методом выбора в лечении больных с острыми формами ИБС. Однако метод широко используется и при лечении хронической ИБС — в России в 59,9%, в странах Европы — примерно в 40% случаев [5]. Для сравнения, в США в последнее десятилетие отмечается снижение количества выполняемых ЧКВ и, в основном, за счет уменьшения количества вмешательств при стабильной ИБС — частота их при стабильных формах ИБС в США составляет около 20%, что почти втрое меньше российского показателя. Связывают это в основном с результатами многоцентровых исследований, в соответствии с которыми при стабильных формах ИБС ЧКВ не имеют преимуществ в сравнении с оптимальной МТ по снижению частоты инфарктов миокарда и смертности [6-8]. Однако лечение стабильной ИБС в условиях российской действительности имеет свои особенности, касающиеся, в частности, низкой приверженности российских пациентов к МТ [9, 10], что оставляет открытым вопрос эффективности применения ЧКВ у пациентов со стабильными формами ИБС.

В связи с этим, целью настоящей работы явилась сравнительная оценка отдаленных результатов ЧКВ и результатов изолированной МТ у пациентов со стабильными формами ИБС по данным реальной отечественной практики.

Материал и методы

Из пациентов “Регистра проведенных операций коронарной ангиографии” [11] случайным образом было отобрано 150 больных со стабильной ИБС, которым в дополнение к МТ были выполнены ЧКВ (группа ЧКВ). Группу сравнения составили отобранные из Регистра случайным образом 150 больных со стабильной ИБС, находящихся только на МТ (группа МТ).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: электрокардиография, эхокардиогра-

фия, тредмил-тест, тест чреспищеводной электрокардиостимуляции, коронароангиография.

Для оценки отдаленных результатов всех больных приглашали на очный визит. В 93 случаях (31%) при невозможности проведения очного визита выполняли телефонный опрос или письменное анкетирование. Медиана наблюдения составила 26 [18, 41] месяцев.

В обеих группах оценивалась частота общей и сердечно-сосудистой смертности, наличие инфарктов миокарда, операций коронарного шунтирования.

Оценка динамики функциональных классов стенокардии напряжения и сердечной недостаточности после проведенного лечения была проведена у 161 пациента (у 37 больных из группы ЧКВ и у 124 — из группы МТ).

Оценка регулярно принимаемых препаратов была проведена у 153 больных (у 37 пациентов из группы ЧКВ и у 116 — из группы МТ).

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS for Windows (версия 21), Statistica. При нормальном распределении результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при распределении, отличном от нормального, значения представлены медианой и интерквартильным размахом: Me [25%;75%]. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении двух групп при нормальном распределении количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли критерий Манна-Уитни. Качественные переменные в двух группах сравнивали по критерию χ^2 . Для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Мейера с использованием F-критерия Кокса, при этом для оценки различий использовали лог-ранк тест. Для определения факторов, ассоциированных с выживаемостью, использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

При анализе клинической характеристики (табл. 1) было определено, что пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, частоте сахарного диабета и инфаркта миокарда в анамнезе. Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по частоте артериальной гипертензии, выраженности стенокардии напряжения и сердечной недостаточности. Однако у пациентов группы МТ чаще диагностировали многососудистое поражение коронарного русла и среди них чаще встречались курящие.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Показатели	Группа ЧКВ (n=150)	Группа МТ (n=150)	p
Средний возраст, лет	53±8	53±8	0,536
Мужчины	134 (89,3%)	135 (90,0%)	0,850
Артериальная гипертензия	35 (24,8%)	32 (21,3%)	0,497
Инфаркт миокарда	88 (59,9%)	98 (65,3%)	0,330
Сахарный диабет	138 (94,5%)	138 (92,0%)	0,467
Курение	29 (30,9%)	39 (45,9%)	0,039
Отягощенная наследственность по ИБС	22 (18%)	40 (26,7%)	0,091
Многососудистое поражение коронарных артерий	17 (11,3%)	59 (39,3%)	<0,001
Стенокардия напряжения	ФК I 7 (5,5%)	17 (11,3%)	0,290
	ФК II 59 (46,1%)	58 (38,7%)	
	ФК III 59 (46,1%)	72 (48,0%)	
	ФК IV 3 (2,0%)	3 (2,3%)	
Недостаточность кровообращения	ФК I 22 (16,9%)	26 (17,3%)	0,807
	ФК II 92 (70,8%)	103 (68,7%)	
	ФК III 16 (12,3%)	20 (13,3%)	
	ФК IV -	1 (0,7%)	

Таблица 2

Отдаленные результаты

Показатели	Группа ЧКВ (n=150)	Группа МТ (n=150)	p
Срок наблюдения (месяцы)	24 [16;37]	29,5 [19;42]	0,11
Общая смертность	6 (4,0%)	17 (11,3%)	0,017
Сердечно-сосудистая смертность	5 (3,3%)	16 (10,7%)	0,013
Инфаркт миокарда	10 (6,7%)	8 (5,3%)	0,627
Коронарное шунтирование	3 (2,0%)	15 (10,0%)	0,004

При анализе отдаленных результатов (табл. 2) было выявлено, что общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин была ниже в группе ЧКВ. При этом у пациентов после ЧКВ реже проводилось коронарное шунтирование. По частоте развития инфаркта миокарда между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий.

Кривые Каплана-Мейера, характеризующие выживаемость пациентов, представлены на рисунке 1. В конце периода наблюдения кумулятивный процент выживаемости составил 92,2% в 1-й группе и 65,3% — во 2-й группе ($p=0,034$). Анализ характера кривых Каплана-Мейера показал, что позитивный эффект ЧКВ реализовывался после 15 месяцев и прогрессивно увеличивался до конца периода наблюдения.

Для изучения степени влияния метода выбранного лечения и степени поражения коронарного русла на смертность в отдаленном периоде был выполнен пошаговый регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Выявлено, что выполнение ЧКВ ассоциировалось с увеличением выживаемости в 2,8 раза при отдаленном наблюдении ($OR=2,81$, 95% ДИ 1,03-7,69, $p=0,044$). При этом независимая взаимосвязь степени поражения коронарных артерий и выживаемости в отдаленном периоде не была установлена.

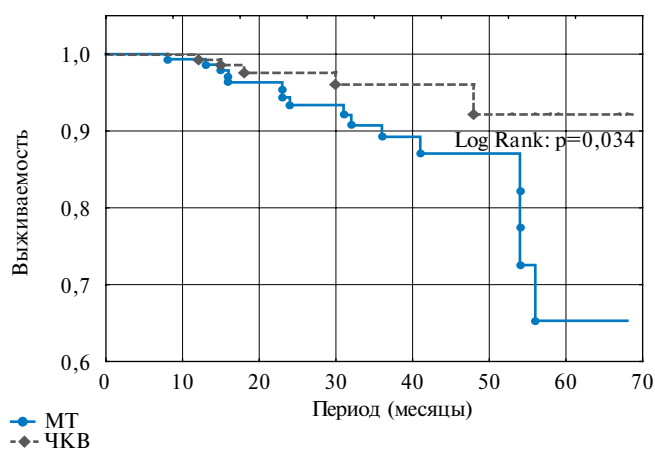


Рис. 1. Выживаемость пациентов при отдаленном наблюдении (анализ Каплана-Мейера).

В группе ЧКВ так же, как и в группе МТ (табл. 3 и 4), не определялось положительной динамики по функциональным классам стенокардии напряжения. В группе МТ за период наблюдения функциональный класс сердечной недостаточности стал тяжелее. При этом статистически значимой динамики функционального класса сердечной недостаточности у пациентов группы ЧКВ не было выявлено.

Таблица 3

Динамика ФК стенокардии напряжения и сердечной недостаточности в группе ЧКВ (n=37)

Показатели		Распределение ФК до лечения	Распределение ФК после проведенного лечения	p
Стенокардия напряжения	ФК I	2 (5,6%)	2 (5,6%)	0,248
	ФК II	23 (63,9%)	27 (75,0%)	
	ФК III	11 (30,6%)	7 (19,4%)	
	ФК IV	-	-	
Сердечная недостаточность	ФК I	6 (16,2%)	7 (18,9%)	0,090
	ФК II	24 (64,9%)	29 (78,4%)	
	ФК III	7 (18,9%)	1 (2,7%)	
	ФК IV	-	-	

Таблица 4

Динамика ФК стенокардии напряжения и сердечной недостаточности в группе МТ (n=124)

Показатели		Распределение ФК до лечения	Распределение ФК после проведенного лечения	p
Стенокардия напряжения	ФК I	13 (10,2%)	16 (12,5%)	0,416
	ФК II	49 (38,3%)	55 (43,0%)	
	ФК III	63 (49,2%)	49 (38,3%)	
	ФК IV	3 (2,3%)	8 (6,3%)	
Сердечная недостаточность	ФК I	23 (18,5%)	3 (2,4%)	0,015
	ФК II	84 (67,7%)	105 (84,7%)	
	ФК III	16 (12,9%)	16 (12,9%)	
	ФК IV	1 (0,8%)	-	

Таблица 5

Регулярно принимаемые группы препаратов

Группы препаратов	Группа ЧКВ (n=37)	Группа МТ (n=116)	p
β-блокаторы	21 (56,8%)	61 (52,6%)	0,658
Нитраты	20 (54,1%)	52 (44,8%)	0,328
Блокаторы кальциевых каналов	10 (27%)	22 (19%)	0,294
Диуретики	3 (8,1%)	11 (9,5%)	0,801
Ингибиторы АПФ	19 (51,4%)	42 (36,2%)	0,101
Дезагреганты	23 (62,2%)	51 (44%)	0,054
Статины	14 (37,8%)	25 (21,6%)	0,048

При анализе регулярно принимаемых препаратов (табл. 5) было определено, что пациенты, которым были выполнены ЧКВ, чаще принимали статины.

Обсуждение

Вопрос оптимальной тактики лечения пациентов со стабильной ИБС и наличием стенотических поражений коронарных артерий уже давно является предметом дискуссий. Во многом это связано с выводами исследования COURAGE, где по данным более чем 4-летнего наблюдения между пациентами, которым были проведены ЧКВ, и больными, находящимися только на МТ, не было получено различий по частоте общей смертности [2]. В ряде проведенных метаанализов, включающих от 8 до 12 рандомизированных исследований (в каждом более 7000 пациентов), также не было продемонстрировано преимуществ ЧКВ над МТ в снижении частоты смертности, развития повторного инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации [6, 8].

Однако результаты реальной отечественной практики указывают на существенное улучшение прогноза при сочетании ЧКВ с МТ в сравнении с изолированной МТ. Ранее нами было доказано, что снижение сердечно-сосудистой смертности населения в Тюменской области во многом обусловлено увеличением количества не только первичных [12], но и плановых ЧКВ [13]. Кроме того, по результатам наблюдения более 39000 пациентов Wijesundera HC, et al., проведение ЧКВ ассоциировалось со снижением летальности (ОР 0,75, 95% ДИ 0,69-0,81, $p<0,001$), снижением частоты развития повторного ИМ (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77-0,93, $p<0,001$) и снижением частоты повторной реваскуляризации (ОР 0,67, 95% ДИ 0,63-0,71, $p<0,001$) [14]. Сходные данные были получены при анализе Нью-Йоркского регистра, включавшего более 9000 пациентов [15].

Такое противоречие выводов, очевидно, обусловлено неправомерностью экстраполяции результатов рандомизированных клинических исследований

на всю популяцию больных [16]. Во многом это связано с наличием жестких критериев включения. Так, в исследование COURAGE было включено лишь около 10% от всех скринированных пациентов, причем включали, в основном, пациентов мужского пола, с высокой фракцией выброса левого желудочка и, как правило, ранее не подвергавшихся ЧКВ. В соответствии с протоколами клинических исследований, пациентам группы МТ было возможно выполнить ЧКВ, поэтому количество больных в группе МТ постоянно уменьшалось. Кроме того, технологии ЧКВ постоянно совершенствуются, что отражается в снижении количества нежелательных явлений — таких, как тромбоз стента, рестеноз, а также потребность в повторных реваскуляризациях. Однако в нашем случае самым важным ограничением экстраполяции зарубежных результатов на отечественную практику является строгое соблюдение стандартов оптимальной МТ. Многочисленные исследования показывают низкую приверженность к МТ пациентов со стабильной ИБС [17, 18]. В нашем исследовании β -блокаторы принимали лишь около 55% пациентов, статины — 30%, аспирин — 53%, тогда как в исследовании COURAGE частота приема статинов и β -блокаторов составляла около 90%, а аспирина — практически 100%.

Было показано, что при проведении ЧКВ снижается вероятность развития спонтанного инфаркта миокарда, который, в свою очередь, является наиболее неблагоприятным фактором, влияющим на прогноз у этой категории больных [19]. В нашем исследовании

по частоте развития повторного инфаркта миокарда в сравниваемых группах различий получено не было.

Ограничением нашего исследования является то, что данные о МТ были получены лишь у части пациентов. Это ограничивает возможности проведения мультивариантного анализа с целью оценки взаимосвязи комплаентности больных и выживаемости.

Несмотря на то, что пациенты в нашем исследовании имели исходные межгрупповые различия по степени поражения коронарного русла, независимая взаимосвязь этого фактора и выживаемости в отдаленном периоде не была установлена. Метод пошаговой регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса продемонстрировал, что основным фактором, ассоциирующимся с более высокой выживаемостью больных в отдаленном периоде, было проведенное ЧКВ по сравнению с консервативным лечением.

Заключение

ЧКВ в сочетании с медикаментозной терапией являются эффективным методом лечения стабильной ИБС.

При оценке отдаленных результатов проведение ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС ассоциировалось с увеличением выживаемости в 2,8 раза относительно пациентов группы изолированной медикаментозной терапии.

Позитивный эффект реваскуляризации реализовывался после 15 месяцев и прогрессивно увеличивался до конца периода наблюдения.

Литература

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet* 2003; 361: 13-20.
2. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS, et al. Interrelation of transcatheter coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in Tyumen region inhabitants. *Russ J Cardiol* 2014; 6 (110): 42-6. Russian (Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С. и др. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения тюменской области. *Российский кардиологический журнал* 2014; 6 (110): 42-6.)
3. Simoons ML, Windecker S. Controversies in cardiovascular medicine: chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 530-41.
4. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 312-9.
5. Kolh P, et al. 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). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014; 46; 4: 517-92.
6. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. The impact of planned percutaneous coronary intervention on mortality population of the Tyumen region. *Russ J Cardiol* 2015; 12 (128): 14-9. Russian (Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Крinochkin Д. В. и др. Влияние плановых чрескожных коронарных вмешательств на показатели смертности населения Тюменской области. *Российский кардиологический журнал* 2015; 12 (128): 14-9.)
7. Kuznetsov VA, Zyryanov IP, Kolunin GV, et al. "Register of coronary angiography." Certificate of state registration database number 2010620075, registered in the Registry Database February 1, 2010. Russian (Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Колунин Г. В., и др. "Регистр проведенных операций коронарной ангиографии". Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620075, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 г.).
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503-16.
9. Pursnani S, et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012; 5; 4: 476-90.
10. Kuznetsov VA, Gulyaeva EP, Berdinskiy SG, et al. Long-term results of coronary stenting in patients with stable coronary artery disease in real clinical practice. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 362.
11. Kuznetsov VA, et al. Should I use intracoronary Tyumen experience in percutaneous interventions in the Far East? *Far medical journal*. 2012; 2: 33-6. Russian (Кузнецов В. А. и др. Нужно ли использовать тюменский опыт выполнения интракоронарных чрескожных вмешательств на Дальнем востоке? *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012, 2: 33-6).
12. Wijeysondera HC, et al. Comparative-Effectiveness of Revascularization Versus Routine Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Population-Based Study. *Journal of general internal medicine*. 2014; 8: 1-9.
13. Hannan EL, et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*. 2012; 125 (15): 1870-79.
14. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, et al. Percutaneous coronary interventions vs. optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 127 (7): 769-81.
15. Wijeysondera HC, Machado M, Farahati F, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005. *JAMA*. 2010; 303 (18): 1841-47.
16. Wijeysondera HC, Mitsakakis N, Witterman W, et al. Achieving quality indicator benchmarks and potential impact on coronary heart disease mortality. *Can J Cardiol*. 2011; 27(6): 756-62.

ПРЕДИКТОРЫ СТОЙКОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Трубникова О. А.¹, Мамонтова А. С.¹, Малева О. В.¹, Тарасова И. В.¹, Кухарева И. Н.¹, Кузьмина А. А.¹, Каган Е. С.², Барбараш О. Л.¹

Цель. Изучение предикторов стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. В исследование включено 54 пациента-мужчины с СД 2-го типа, перенесших плановое КШ в условиях ИК, в возрасте от 45 до 69 лет. Всем пациентам помимо стандартного клинического обследования, проводилось нейрофизиологическое тестирование за 3-5 дней до операции, на 7-14-е сутки и через год после КШ. В качестве факторов, предположительно значимых в развитии стойкой ПОКД, были отобраны: интегральный показатель приверженности пациента к лечению, наличие до операции умеренных когнитивных расстройств (УКР), развитие ранней ПОКД, а также фракция выброса левого желудочка, уровень личностной тревожности (ЛТ) и прогрессирование стенозов сонных артерий (СА), оцененные через 1 год после операции.

Результаты. У пациентов с СД 2-го типа через год после КШ, выполненного в условиях ИК были идентифицированы следующие наиболее значимые факторы развития стойкой ПОКД — прогрессирования стенозов СА, высокой ЛТ и низкого интегрального показателя приверженности к лечению, что позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие стойкой ПОКД через год после КШ.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали значимость таких факторов как прогрессирование стенозов СА, высокая ЛТ и низкая приверженность к лечению в развитии стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа после КШ в условиях ИК.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 12–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-12-18

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, стойкая послеоперационная когнитивная дисфункция, приверженность к лечению, личностная тревожность, стенозы сонных артерий.

¹ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВПО Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия.

Трубникова О. А.* — к.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии, Мамонтова А. С. — лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии, Малева О. В. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, Тарасова И. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований, Кухарева И. Н. — научный сотрудник, Кузьмина А. А. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Каган Е. С. — к.т.н., доцент кафедры автоматизации исследований и технической кибернетики, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olgale17@mail.ru

ВСА — внутренние сонные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛТ — личностная тревожность, ОХ — общий холестерин, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, УКР — умеренные когнитивные расстройства, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ESC — European Society Cardiology, FAB — Frontal Assessment Battery, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MMSE — Mini Mental State Examination.

Рукопись получена 23.01.2015
Рецензия получена 06.02.2015
Принята к публикации 13.02.2015

PREDICTORS OF PERSISTANT POST-OPERATION COGNITIVE DYSFUNCTION IN 2 TYPE DIABETES PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS GRAFTING

Trubnikova O. A.¹, Mamontova A. S.¹, Maleva O. V.¹, Tarasova I. V.¹, Kukhareva I. N.¹, Kuzmina A. A.¹, Kagan E. S.², Barbarash O. L.¹

Aim. To study predictors of long-term post-operation cognitive dysfunction (POCD) in patients with diabetes mellitus 2 type (DM), underwent coronary bypass grafting (CBG) under on-pump conditions.

Material and methods. Totally, 54 men included, with DM 2 type, underwent scheduled on-pump CBG, at the age 45-69 y.o. All patients, together with standard clinical assessment, were neurophysiologically tested on the 3-5th day after operation, on 7-14th day and in 1 year after CBG. As factors, suggestively significant for persistent POCD development, were selected: integral parameter of patients adherence to treatment, moderate cognition disorders (MCD) before operation, anxiety level (AL) and progression of carotid arteries (CA) stenoses, measured in 1 year before the operation.

Results. In DM2 patients after on-pump CBG, the following most significant factors were identified as predictors for POCD: CA stenoses progression, high AL, low integral parameter of adherence; this allows for high probability level of prediction of POCD in 1 year after CBG.

Conclusion. The obtained data demonstrated significance of the factors as CA stenoses progression, high LA and low adherence to treatment for development of persistent POCD in DM2 patients after on-pump CBG.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 12–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-12-18

Key words: diabetes mellitus 2 type, coronary bypass graft, on-pump, persistant post-operation cognitive dysfunction, treatment adherence, personal anxiety, carotid arteries stenoses.

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

Количество пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа в последние годы неуклонно растет [1]. Эти пациенты относятся к категории повышенной сложности ведения, и консервативные методы лечения для них порой недостаточно эффективны. Коронарное шунтирование (КШ) является важным методом лечения ИБС, улучшающим качество жизни и прогноз, и эта позиция особенно справедлива для пациентов с СД 2-го типа [2]. Однако проведение КШ может осложниться неврологическими нарушениями, среди которых особое значение имеет послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Это когнитивное расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде, может приводить к развитию деменции, социальной дезадаптации и ранней инвалидизации пациентов. Данная проблема приобретает особое медико-социальное значение у пациентов с СД 2-го типа, так как многие из них еще до операции имеют умеренные когнитивные расстройства (УКР).

В настоящее время показано, что такие факторы, как длительность искусственного кровообращения (ИК) более 120 минут, атероматоз аорты, наличие у пациентов стенозов брахиоцефальных артерий, высокий класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стенокардии [3], использование анестетиков и наркотических анальгетиков [4] способствуют развитию ранней ПОКД. Сведений о факторах, определяющих развитие стойкой ПОКД, на сегодняшний день недостаточно, особенно в отношении пациентов с СД 2 типа.

В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования стало изучение предикторов развития стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа, перенесших КШ в условиях ИК.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. В исследование включены 54 пациента мужского пола, в возрасте от 45 до 69 лет, госпитализированные в кардиологическое отделение института для подготовки к плановому КШ в период с 2010 по 2012 годы. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

Критериями включения были: наличие СД 2-го типа, возраст пациентов от 45 до 69 лет, мужской пол. Не включались пациенты со злокачественными нарушениями ритма и проводимости, с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) II Б стадии и выше, сопутствующими заболеваниями (хроническими обструктивными болезнями легких, онкопато-

логией), заболеваниями центральной нервной системы, любыми эпизодами нарушения мозгового кровообращения и травмами головного мозга. В исследование не включались пациенты с депрессией, выявленной по шкале Бека, (более 8 баллов) и деменцией (сумма баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов и Frontal Assessment Battery (FAB) менее 11), а также с наличием лакунарных кист по результатам многосрезовой спиральной компьютерной томографии головного мозга, оцененной в дооперационном периоде.

У всех пациентов проводилось исследование экстракраниальных артерий при помощи цветного дуплексного сканирования линейным датчиком на аппарате "Sonos 2500" ("Hewlett-Packard" США). Для определения степени выраженности стенозов использовалась классификация NASCET и ECST: отсутствие стенозов, малый стеноз — менее 30%, умеренный — 30-49%, выраженный — 50-69%, критический — 70-99% и окклюзия [5, 6]. Степень стеноза сонных артерий (СА) не превышала 50% по результатам дуплексного сканирования на аппаратуре экспертного класса. В большинстве случаев стенозы располагались в приустьевых и устьевых сегментах внутренних сонных артерий (ВСА).

Тяжесть поражения коронарного русла оценивалась с помощью результатов коронарографии и калькулятора шкалы SYNTAX (<http://www.rnoik.ru/files/syntax/index.html>) (табл. 1).

Все пациенты получали базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных ИБС, ХСН и артериальной гипертензии (АГ) (Национальные рекомендации, 2008, 2009): ограничение поваренной соли (<5 г/сут.), соблюдение гипохолестериновой диеты, дезагреганты (кардиомагнил), бета-адреноблокаторы (бисопролол фумарат 5-10 мг/сут.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл малеат 5-20 мг/сут.), статины (розувастатин 20 мг/сут.). Все пациенты с СД 2-го типа до госпитализации принимали сахароснижающие препараты: 16 человек (29%) — бигуаниды; 30 (56%) — препараты сульфанилмочевины в комбинации с бигуанидами; 8 (15%) — бигуаниды в комбинации с инсулинотерапией. Все пациенты с СД были консультированы эндокринологом и в рамках предоперационной подготовки были переведены на инсулин (актрапид НМ) в расчете 0,3-0,5 ЕД на 1 кг массы тела больного. Инсулин вводили подкожно 3-5 раз в сутки. Среднесуточная доза инсулина составляла $26,1 \pm 10,0$ ЕД. В случаях декомпенсации углеводного обмена по данным гликемического профиля проводилась коррекция дозы инсулина. Среднесуточные колебания гликемии на фоне инсулинотерапии были от 5,5 до 9,2 ммоль/л. Тяжелых эпизодов гипогликемии у пациентов в анамнезе не было. Анестезиологиче-

Таблица 1

Дооперационные клинико-anamнестические характеристики пациентов с ИБС и СД 2-го типа

Клинико-anamнестические характеристики	Оценка характеристики
	Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	58,0 [55,0; 60,0]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	28,4 [26,7; 30,5]
Фракция выброса левого желудочка, %	59,5 [55,0; 64,5]
Длительность анамнеза артериальной гипертензии (АГ), лет	5,0 [1,0; 10,0]
Личностная тревожность, баллы	38 [34,0; 41,0]
Поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX, баллы	23,5 [19,0; 28,5]
Стенокардии ФК I-II, n (%)	32 (60%)
III, n (%)	22 (40%)
	Число пациентов (%)
ФК по NYHA, II, n (%)	30 (56)
III, n (%)	24 (44)
УКР есть	18 (35)
нет	16 (30)
Образование среднее, n (%)	45 (83)
высшее, n (%)	9 (17)
Стенозы ВСА <50% отсутствуют	36 (68)
односторонние, n (%)	11 (20)
двусторонние, n (%)	7 (12)
	M±σ
Длительность анамнеза ИБС, лет	2,5±3,2

ское пособие проводилось по стандартной методике. ИК осуществляли в условиях нормотермии. Длительность ИК составила 86,2±33,6 минут, время пережатия аорты — 64,9±23,4 минут, количество наложенных шунтов — 2,5±0,6. Во время операции коррекцию гликемии проводили парентеральным введением инсулина. Средние значения гликемии составили 7,85±2,47 ммоль/л, эпизодов гипогликемии не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде коррекцию гликемии проводили парентеральным введением инсулина с учетом показателей гликемического профиля. Средние значения гликемии в послеоперационном периоде составили 7,61±2,32 ммоль/л, средняя доза инсулина короткого действия в послеоперационном периоде — 23,5±10,1 ед./сут. На 3-5-е сутки после КШ пациентам отменяли инсулин короткого действия и, в зависимости от уровня гликемии, назначали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) либо инсулин длительного действия. В динамике контролировали гликемический профиль и корректировали дозу ПССП или инсулина длительного действия. В течение года не было зафиксировано летальных исходов, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. Все пациенты в течение 1 года наблюдались у эндокринолога по месту жительства 1 раз в 3 месяца, проводилась коррекция

сахароснижающей терапии по уровню гликемии; 44 (81,4%) пациента принимали ПССП (производные сульфонилмочевины-гликлазид 60 мг/сут. — 22,2%, бигуаниды — метформин 1700–2500 мг/сут. — 44,4%, комбинированные препараты — глибенкламид/метформин 5/1000мг/сут. — 14,8%), 4 (7,5%) получали инсулинотерапию — протафан, хумулин NPH (средние дозы составили 20–36 ед./сут.), 6 (11,1%) — инсулинотерапию в комбинации с ПССП (протафан 24–36 ед./сут. + метформин 1700 мг/сут.).

Оценка показателей углеводного обмена. Всем пациентам проводилось исследование уровня глюкозы в сыворотке венозной крови глюкозооксидазным методом набором реактивов “ГЛЮКОЗА ФС “ДДС”. Для определения компенсации СД проводилось измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) быстрым ионообменным методом. СД считался декомпенсированным при уровне HbA_{1c} более 7,5%, согласно рекомендациям European Diabetes Policy Group (2000).

Оценка показателей липидного обмена. Показатели липидного спектра (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) определялись ферментативными колориметрическими методами. Уровень HbA_{1c} и показатели углеводного и липидного обмена оценивались при поступлении в стационар, перед операцией и через год после КШ.

Нейропсихологическое исследование. До операции всем пациентам проводилось скрининговое нейропсихологическое исследование с помощью стандартизованных шкал MMSE и FAB. Синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР) диагностировали на основании критериев, разработанных Petersen RC [7]. Уровень личностной тревожности (ЛТ) оценивали по шкале Спилбергера-Ханина. Вторым этапом проводилось тестирование с помощью программного психофизиологического комплекса “Status PF”. Подробно методика нейрофизиологического тестирования описана в наших ранее опубликованных исследованиях. Тестирование проводилось за 3–5 дней до операции, на 7–14-е сутки и через год после КШ. Оценка нейропсихологического статуса до операции проводилась у пациентов после их перевода на инсулин. Выполнялся анализ индивидуальной динамики нейропсихологических показателей. Процент изменений рассчитывался по формуле: (исходное значение — послеоперационное значение показателя)/исходное значение*100%. Наличие ранней ПОКД диагностировалось у пациента при наличии снижения послеоперационных показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестов из всей тестовой батареи на 7–14-е сутки после КШ, стойкой — через год после операции [8].

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с ИБС и СД 2-го типа через год после КШ

Показатели	До операции	Через год после КШ	p
HbA _{1c} , %	7,9 [7,0; 9,1]	9,02 [6,9; 11,4]	0,0009
Глюкоза, ммоль/л	7,3 [6,6; 8,0]	9,6 [9,2; 9,6]	0,000000
ОХ, ммоль/л	4,8 [3,9; 5,7]	4,2 [4,1; 4,3]	0,0002
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,74; 2,5]	1,71 [1,6; 1,7]	0,0001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,85; 1,25]	0,85 [0,85; 0,85]	0,00001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,02 [2,61; 3,7]	2,3 [2,3; 2,3]	0,000000

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистических пакетов “Statistica 6.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA), “SPSS 17” (Statistical Package for the Social Sciences). Количественные клинико-анамнестические показатели были представлены в виде Me [Q25;Q75], интраоперационные показатели и дозы инсулина — в виде $M \pm \sigma$. Для оценки изменений, произошедших в средних уровнях показателей, использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия, выявленные при уровне значимости $p < 0,05$. Для выбора группы факторов, определяющих возможность прогнозировать развитие ПОКД, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Для построения бинарной логистической модели использовался статистический пакет SPSS 17, модуль Binary logistic regression, пошаговый метод Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). Проверка адекватности моделей осуществлялась путем оценки значений специфичности и чувствительности. Повышение прогностической способности модели проводилось с помощью ROC-анализа. Комплексная оценка приверженности пациентов к лечению осуществлялась путем построения интегрального показателя, основанного на расчете евклидова расстояния от данного пациента до эталонного.

Результаты

На первом этапе отбора факторов, потенциально влияющих на состояние нейропсихологического статуса пациентов с СД 2-го типа через год после КШ, был проведен анализ группы показателей, характеризующих приверженность больного к лечению. В данную группу показателей были включены: достижение целевых значений глюкозы, HbA_{1c} крови и показателей липидного обмена (ОХ, холестерин ЛПНП и ЛПВП, ТГ), а также артериального давления (АД) с учетом рекомендаций ВНОК и ESC/EAS Guidelines, 2011.

Как видно из таблицы 2, пациенты с СД 2-го типа через год после КШ продемонстрировали значимо более высокие показатели HbA_{1c} ($p=0,0009$), глюкозы ($p=0,0000$) по сравнению с дооперационными. Вместе с тем через год у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровней ОХ ($p=0,0002$), ТГ ($p=0,0001$), холестерина ЛПНП ($p=0,000000$), однако их значения были выше целевых. Аналогичные изменения наблюдались и по показателям холестерина ЛПВП.

Выявлено, что 80,8% ($n=42$) пациентов с СД 2-го типа через год после оперативного вмешательства не достигли целевых значений HbA_{1c} и 88,5% ($n=46$) — тошачковой гликемии. При анализе показателей липидного обмена установлено, что 82,6% ($n=43$) пациентов имели концентрацию ОХ в плазме крови выше целевых значений, 76,9% ($n=40$) — ТГ, 86,5% ($n=45$) — холестерина ЛПВП и 88,8% ($n=46$) — холестерина ЛПНП. Вместе с тем целевых значений АД достигли 83,7% ($n=43$). Пациенты с СД 2-го типа через год после операции в 61,5% ($n=32$) случаев продолжали курить. Лишь 88,4% ($n=46$ пациентов) соблюдали 4-х — компонентную схему лечения. Не снизили массу тела по рекомендациям врача 74% ($n=40$) пациентов.

На следующем этапе исследования была проведена комплексная оценка приверженности пациента к лечению. Приверженность пациента к лечению была представлена в виде интегрального показателя, учитывающего вклад всех, входящих в него, составляющих. Безусловно, у пациентов с СД 2-го типа эти факторы вносят различный вклад в развитие стойкой ПОКД. В связи с этим была проведена оценка вклада каждого из вышеописанных показателей в развитие стойкой ПОКД. На первом этапе значения всех показателей, характеризующих приверженность пациента к лечению (концентрация HbA_{1c}, глюкозы, ОХ, холестерина ЛПВП и ЛПНП, ТГ, а также снижение массы тела, факт курения, уровень АД и соблюдение 4-х — компонентной схемы лечения), были переведены в диапазон от 0 до 1 с помощью метода стандартизации по соответствующим алгоритмам [9]. Данный диапазон отражает близость показателя к целевому

Таблица 3

Основные результаты бинарной логистической регрессии у пациентов с ИБС и СД 2-го типа через год после КШ

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp (B)
Приверженность (X1)	-1,501	0,74	4,114	0,042	0,222
ЛТ (X2)	-0,067	0,032	4,383	0,036	0,935
Прогрессирование стенозов БЦА (X3)	-0,683	0,341	4,01	0,045	0,505
Константа	4,153	2,637	2,481	0,115	63,634

значению. Если уровень исследуемого показателя меньше либо равен целевому, то ему присваивалось значение 1. Чем больше анализируемый показатель отличался от целевого значения, тем ближе он был к 0. После того как значения показателей были преобразованы, производилось сравнение их средних значений в группах пациентов с наличием и отсутствием стойкой ПОКД. Показатель с меньшим уровнем значимости различий p , получал в комплексной оценке больший весовой коэффициент ω_j . Для построения интегрального показателя каждый пациент был представлен в виде точки в k -мерном пространстве. В рассмотрение был введен виртуальный эталонный пациент, т.е. пациент с максимально возможным значением приверженности к лечению, у которого по всем компонентам достигнуты целевые значения. Для каждого пациента оценивалось расстояние (R_i) до эталонного пациента по формуле:

$$R_i = \sqrt{\sum_{j=1}^k \omega_j (1 - x_{ij})^2},$$

где ω_j — весовой коэффициент j -ого фактора, 1 — координата эталонного пациента, x_{ij} — преобразованное значение j -ой компоненты для i -ого пациента. При этом исходили из того, что чем меньше значение показателя R_i , тем ближе пациент находится к эталонному и, соответственно, тем большей приверженностью он обладает.

Таким образом, приверженность ($Priv$) пациента оценивалась по формуле:

$$Priv_i = 1 - \sqrt{\sum_{j=1}^k \omega_j (1 - x_{ij})^2}.$$

Помимо показателей приверженности, учитывался такой фактор как прогрессирование атеросклероза СА. Прогрессированием атеросклероза СА считали в том случае, если при контрольном дуплексном сканировании через год после КШ наблюдался переход из одной степени выраженности стеноза в другую с более значимым процентом в соответствии с классификацией [5, 6]. Установлено, что у 39 (25%) пациентов с СД 2-го типа наблюдалось прогрессирование степени стенозов СА.

В дальнейшем проведен многофакторный анализ вероятности развития ПОКД через год после КШ у пациентов с СД 2-го типа. В качестве наиболее зна-

чимых факторов, способных повышать вероятность развития стойкой ПОКД, были отобраны: интегральный показатель приверженности пациента, наличие у пациента до операции УКР, развитие ранней ПОКД, значение через 1 год фракции выброса левого желудочка, ЛТ, а также прогрессирование стенозов СА. Регрессионный анализ выделил в качестве факторов, влияющих на развитие стойкой ПОКД следующие: прогрессирование в течение года после операции стенозов СА, уровень ЛТ и интегральный показатель приверженности пациента к лечению, оцененные через год после КШ. Анализ результатов, представленных в таблице 3, позволяет сделать вывод о том, что высокие показатели приверженности к лечению, низкие значения ЛТ и отсутствие прогрессирования стенозов СА уменьшают вероятность развития у пациентов с СД 2-го типа стойкой ПОКД через год после КШ.

Для каждого пациента, используя значения факторов прогноза (X_1, X_2, X_3) и коэффициенты регрессии, представленные в таблице 3, может быть вычислена вероятность развития стойкой ПОКД по формуле:

$$P(Y=1 / X_1, X_2, X_3) = \frac{1}{1 + e^{-(4,153 - 1,501 \cdot X_1 + 0,067 \cdot X_2 + 0,683 \cdot X_3)}}.$$

Оценка качества прогностической модели осуществлялась путем анализа классификационной матрицы, оценивающей процент правильно классифицированных пациентов с СД 2-го типа по группам с наличием и отсутствием стойкой ПОКД. Анализ результатов, представленных в таблице 4, показал, что при первоначальном пороге классификации 0,5 процент правильной классификации пациентов без стойкой ПОКД был низким.

С целью повышения прогностической способности модели стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа был проведен ROC-анализ. Изменение порога классификации с 0,5 на 0,56 (прогноз считается благоприятным, если расчетная вероятность меньше 0,56) позволило повысить качество классификации: чувствительность модели составила — 0,7; специфичность — 0,55; площадь под кривой AUC — 0,651 (95% доверительный интервал — 0,497–0,804), что говорит о хорошем качестве модели (рис. 1).

Таблица 4
Классификационная матрица прогностической
модели стойкой ПОКД для пациентов
с ИБС и СД 2-го типа через год после КШ

Наблюдаемые явления	Предсказанные явления			
	Стойкая ПОКД, п		Процент правильной классификации (%)	
	нет	есть		
Стойкая ПОКД	нет	6	14	30
	есть	6	23	79,3

Таким образом, наличие у пациентов с СД 2-го типа прогрессирования стенозов СА, высокой ЛТ и низкого интегрального показателя приверженности к лечению позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наличие стойкой ПОКД через год после КШ.

Обсуждение

Данные, полученные в настоящем исследовании, показали, что на развитие стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа оказывают влияние уровень ЛТ, прогрессирование в течение года после операции стенозов СА и приверженность пациента к лечению, оцененные через год после оперативного вмешательства.

Приверженность к лечению, оцененная у пациентов через год после операции, является важным фактором, определяющим развитие стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа. Полученные результаты имеют подтверждение в ранее проведенных исследованиях, где доказана важность приверженности к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения прогрессирования заболевания и риска развития осложнений, в том числе и у пациентов с КШ. Так, Hall SL, et al. в своей работе подчеркивают, что низкий уровень приверженности к выполнению врачебных назначений препятствует достижению успеха в лечении [10]. В работе Боке-рия Л.А. и др. показано, что в большинстве случаев причины ранних повторных госпитализаций после КШ обусловлены несоблюдением рекомендаций врача [3]. В другом исследовании (REACH) было показано, что отсутствие соблюдения рекомендаций врача пациентами, перенесшими КШ, было связано с двукратным повышением риска развития инфаркта миокарда и смертельного исхода в течение 1 года [11].

Обращает на себя внимание тот факт, что в исследованной группе целевые значения показателей липидного обмена не были достигнуты, хотя 84% пациентов соблюдали 4-х — компонентную схему лечения. В ранее проведенной работе показано, что,

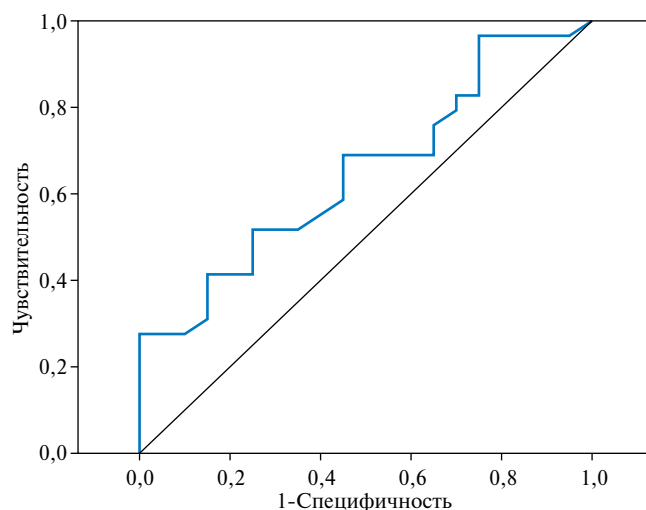


Рис. 1. График ROC-кривой для группы пациентов с ИБС и СД 2-го типа.

несмотря на увеличение количества пациентов, соблюдающих рекомендации по применению медикаментозных препаратов, число пациентов, эффективно контролируемых измеряемые факторы сердечно-сосудистого риска, крайне низкое [12]. Вероятно, одной из причин могут быть отсутствие применения адекватных доз кардиологических препаратов или несвоевременная их коррекция. Особенно актуальна проблема приверженности к лечению у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа, где, помимо приверженности к кардиологическим препаратам, не менее важным является аспект соблюдения приема сахароснижающих препаратов. Итак, настоящее исследование показало, что чем выше приверженность пациента к лечению, тем ниже вероятность развития стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа, перенесших КШ в условиях ИК.

Другим фактором, определяющим развитие стойкой ПОКД у пациентов с СД, оказалось прогрессирование степени стеноза СА. Наличие стенотического поражения СА является не только фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения, но и рассматривается как независимый предиктор внезапной коронарной смерти [13]. Можно предположить, что прогрессирование стенозов СА в течение года после оперативного вмешательства, снижая адаптационные механизмы устойчивости головного мозга к ишемии, усугубляет когнитивный дефицит у этой категории пациентов. С одной стороны, причиной этого может быть сохраняющиеся у пациента нарушения липидного обмена, с другой — спровоцированная операционной травмой активация процессов воспаления сосудистой стенки. Ранее показана прогностическая роль СРБ в прогрессировании атеросклероза в некоронарном бассейне у пациентов с ИБС через год после КШ [14].

Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа значимым фактором для развития стойкой ПОКД оказался высокий уровень ЛТ. Известно, что одной из причин ухудшения послеоперационного когнитивного статуса могут быть особенности психоэмоциональной сферы пациента. Так, Stroobant N, et al. показал, что психическая патология в предоперационном периоде — независимый предиктор неблагоприятного клинического прогноза течения послеоперационного периода КШ [15]. Как известно, ЛТ, в отличие от реактивной тревожности, является устойчивой индивидуальной характеристикой. Отсутствие значимых изменений через год после операции уровня ЛТ является подтверждением этого факта. Более того, в настоящем исследовании показано, что именно ЛТ является фактором развития стойкой ПОКД. Обращает на себя внимание и то, что развитие у пациента ранней ПОКД не было прогностически важным для формирования стойкой ПОКД. На основании полученных результатов следует сделать вывод о том, что в развитии стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа большее значение имеет не столько ранняя ПОКД, сколько степень компенсации углеводного, липидного обменов и АД в послеоперационном периоде. Обсуждаемые в настоящем исследовании факторы, провоцирующие ПОКД, тесно взаимосвязаны. Наличие психоэмоциональных расстройств, в том числе высокая ЛТ, может предрасполагать к низкой приверженности пациента к выполнению рекомендаций. Итогом

этого является прогрессирование заболевания, в частности атеросклероза в бассейне СА.

Данные, полученные в настоящем исследовании, могут являться основанием для разработки программы профилактики стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа, перенесших КШ в условиях ИК. Основой такой программы должны стать мероприятия, направленные на повышение приверженности пациента к медикаментозной и немедикаментозной терапии, оптимизация психоэмоционального статуса. Помимо этого, до сих пор остается открытым вопрос выбора безопасного, с позиции развития ПОКД, анестезиологического обеспечения и перфузии во время ИК; управления системным воспалительным ответом и полиорганной недостаточности, закономерно повышающих риск развития ПОКД, а также выбора оптимальной тактики реваскуляризации миокарда с позиции сохранения нейропсихологического статуса. Это дает основание для проведения дальнейших исследований в этих направлениях.

Заключение

Наличие у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа прогрессирования степени стенозов СА в течение года после операции, высокого уровня ЛТ и низкого интегрального показателя приверженности к лечению, оцененного через год после операции, повышают вероятность выявления стойкой ПОКД после КШ, выполненного в условиях ИК.

Литература

- Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes. Ed. Dedov I, Shestakov MV. 2-nd edition. М.: 2007; p. 56. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 2-е издание дополненное. М.: 2007; с. 56).
- Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 432-440.
- Bokerija LA, Kamchatnov PR, Kijuchnikov IV, et al. Cerebrovascular disorders in patients with coronary artery bypass grafting. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 3: 90-4. Russian (Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В. и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 3: 90-4).
- Shrader NI, Vasenina EE, Shajbakova VL, et al. Predictors of neurological complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 7: 90-7. Russian (Шрадер Н.И., Васенина Е.Е., Шайбакова В.Л. и др. Предикторы неврологических осложнений у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 7: 90-7).
- Mathew A, Eliasziw M, Devereaux PJ, et al. Carotid endarterectomy benefits patients with CKD and symptomatic high-grade stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(1): 145-152.
- van Prehn J, Muhs BE, Pramanik B, et al. Multidimensional characterization of carotid artery stenosis using CT imaging: a comparison with ultrasound grading and peak flow measurement. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 36(3): 267-72.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256(3): 183-94.
- Trubnikova OA, Tarasova IV, Mamontova AS, et al. Structure and dynamics of cognitive impairment in brain bioelectrical activity in patients after direct myocardial revascularization. *Russ J Cardiol*. 2014; 8(112): 38-42. Russian (Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С. и др. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал. 2014; 8(112): 38-42).
- Kolesnikov AO, Kuvshinov DJu, Barbarash NA, et al. Integrated assessment of neurodynamic parameters of teenagers. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 2: URL: www.science-education.ru/108-8618. Russian (Колесников А.О., Кувшинов Д.Ю., Барбараш Н.А. и др. Комплексная оценка параметров нейродинамики у лиц юношеского возраста. Современные проблемы науки и образования. 2013; 2: URL: www.science-education.ru/108-8618).
- Hall SL, Lorenc T. Secondary prevention of coronary artery disease. *Am Fam Physician*. 2010; 81(3): 289-96.
- Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2008; 29: 3052-60.
- Pomeshina SA, Borovik IV, Krupjanko EV, et al. Adherence to pharmacotherapy in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2013; 28(4): 71-6. Russian (Помешкина С.А., Боровик И.В., Крупяно Е.В. и др. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2013; 28(4): 71-6).
- Barbarash L.S., Kashtalap V.V., Zykov M.V. et al. Prevalence and clinical value of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2010; 5: 31-36. Russian (Барбараш Л.С., Кашталян В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010; 5: 31-36).
- Bajrakova JuV, Bazdyrev ED, Kazachek JaV, et al. Prognostic role of C-reactive protein in the progression of atherosclerosis in a year after coronary artery bypass grafting. *Kardiologija*. 2013; 6: 40-5. Russian (Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В. и др. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования. Кардиология. 2013; 6: 40-5).
- Stroobant N, Vingerhoets G. Depression, anxiety, and neuropsychological performance in coronary artery bypass graft patients: a follow-up study. *Psychosomatics*. 2008; 49: 326-31.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ НА “РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ” В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Бородашкина С. Ю.¹, Подкаменный В. А.², Протасов К. В.²

Цель. Изучить ближайшие результаты коронарного шунтирования (КШ) на “работающем сердце” и состояние углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД 2) при различных режимах периперационной сахароснижающей терапии.

Материал и методы. В исследование включены больные ИБС с СД 2, получающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Средний возраст составил 57,5 (53-62) лет. Мужчин было 99 (78,6%). Перед операцией больные были рандомизированы в группы ПССП (n=61) и инсулина (ИН) (n=65). В группе ПССП прием препаратов продолжался в периперационном периоде. В группе ИН осуществлялся перевод на ИН короткого действия. Изучали динамику показателей углеводного обмена в различные временные интервалы периперационного периода и ее взаимосвязь с режимом сахароснижающей терапии. Анализировали частоту ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО): инфаркт миокарда, инсульт, фибрилляция предсердий. Сравнивали показатели углеводного обмена в подгруппах больных с ССО и без них.

Результаты. Исходно параметры углеводного обмена не отличались в обеих группах. На фоне введения ИН среднесуточные уровни глюкозы, ее вариабельность в течение суток, а также доля значений гликемии, меньших рекомендуемого периперационного диапазона (6,1-10,0 ммоль/л), были больше, чем в группе ПССП. Общее количество ССО также преобладало в группе ИН (20,0% против 8,2%, p=0,049). Подгруппы больных с осложнениями и без них статистически значимо отличались по исходному уровню гликированного гемоглобина, среднему уровню глюкозы и ее вариабельности в течение суток во всех изучаемых временных интервалах, а также по частоте отклонений глюкозы <6,1 ммоль/л за сутки перед операцией, до — и сразу после нее.

Заключение. У больных, перенесших операцию КШ на “работающем сердце”, при переводе на ИН короткого действия, по сравнению с продолжавшими прием ПССП пациентами, отмечено повышение среднего уровня гликемии, ее вариабельности и частоты отклонений от рекомендуемого диапазона, а также более частое развитие послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 19–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-02-19-24>

Ключевые слова: коронарное шунтирование, сахарный диабет, пероральные сахароснижающие препараты, инсулин.

¹ГБУЗ Иркутская ордена “Знак почета” областная клиническая больница, Иркутск; ²ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Иркутск, Россия.

Бородашкина С.Ю.* — зав. областным кардиологическим диспансером, врач-кардиолог, Подкаменный В.А. — д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии, сердечно-сосудистый хирург, Протасов К.В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, проректор по научной работе.

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

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ГЛ — глюкоза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — интерквартильный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, ИН — инсулин, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, Ме — медиана, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СД — сахарный диабет, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 28.04.2015

Рецензия получена 29.04.2015

Принята к публикации 11.05.2015

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN CORONARY SHUNTING “OFF-PUMP” ACCORDING TO THE REGIMEN OF GLUCOSE LOWERING TREATMENT IN ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES

Borodashkina S. Yu.¹, Podkamenny V. A.², Protasov K. V.²

Aim. To study the shortest term results of coronary bypass (CBG) under “off-pump” circumstances and the condition of carbohydrate metabolism in ischemic disease patients (IHD) with comorbid diabetes 2 type (DM2) under various regimens of perioperation glucose lowering therapy.

Material and methods. In the study, the IHD and DM2 patients included, receiving oral glucose lowering drugs (OGLD), with the mean age 57,5 (53-62) y.o., men 99 (78,6%). Before operation the patients were selected to the groups of OGLD (n=61) and insulin (IN) (n=65). In OGLD group the intake of the drugs was continued during perioperation period. In the IN group there was switch to short insulin. The dynamics of carbohydrate metabolism markers in different timeline intervals of postoperation period was studied, and its relation with the glucose lowering regimen. The early postoperation cardiovascular complications (CVC) rate was measured: myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation. The carbohydrate metabolism parameters in subgroups of patients was measured, with CVC and without.

Results. At baseline there were no differences in carbohydrate metabolism parameters in groups. Loading IN, mean daily glucose levels, its variability and glycemia below the recommended perioperation range (6,1-10,0 mM/L) were lower

than in OGLD group. Total number of CVC also predominated in IN group (20,0% vs. 8,2%, p=0,049). Complication subgroups and non-complicated, significantly differed by the baseline glycosylated hemoglobin, mean level of glucose and its daily variability in all timeline intervals studied, as by the prevalence of glucose <6,1 mM/L One day before operation, just before and just after.

Conclusion. Patients underwent CBG as off-pump, after switch on short IN, comparing to OGLD patients, have higher mean glycemia level, its variability and number of shifts from recommended range, as higher rate of post-operation CVC.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 19–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-19-24>

Key words: coronary bypass, diabetes mellitus, oral glucose lowering drugs, insulin.

¹Irkutsk “Honor Award” Regional Clinical Hospital, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health, Irkutsk, Russia.

Поиск оптимальной стратегии лечения больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД 2) является одной из главных проблем кардиологии. Недавние исследования выявили преимущество коронарного шунтирования (КШ) перед эндоваскулярными вмешательствами в качестве метода восстановления коронарного кровотока у больных диабетом [1, 2].

В настоящее время общепринятой является тактика перевода пациентов с СД 2 на инсулинотерапию перед операцией с искусственным кровообращением (ИК) [3]. С другой стороны, имеются сведения об увеличении частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне интенсивной инсулинотерапии. Так, в исследовании VADT (2009) интенсивный контроль гликемии сопровождался увеличением риска сердечно-сосудистой смертности на 32%, в исследовании ACCORD (2008) — на 35% [4, 5]. В последующих работах отмечено снижение смертности и уменьшение частоты случаев тяжелой гипогликемии при менее строгом контроле гликемии (7,8–10 ммоль/л), чем при более жестком (4,5–6 ммоль/л). И, наоборот, при интенсивном контроле содержания глюкозы в крови не наблюдалось снижения 90-дневной смертности, но зафиксировано пяти-шестикратное учащение случаев гипогликемии [6, 7]. Эти данные послужили основой для выделения оптимального диапазона периперационной гликемии — 6,1–10,0 ммоль/л [3, 8]. По-видимому, имеет значение и режим периперационной сахароснижающей терапии. Согласно данным испытания BARI 2D (2009) в подгруппе КШ назначение инсулина (ИН) было ассоциировано с большим числом сердечно-сосудистых событий и случаев тяжелой гипогликемии, чем с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [1].

Операция КШ на “работающем сердце” исключает системный воспалительный и кардиодепрессивный эффекты, свойственные ИК. Обоснованные рекомендации по выбору оптимального режима сахароснижающей терапии в ходе данного вмешательства не разработаны. В литературе нет сведений о взаимосвязях ССО подобного рода операций с динамикой гликемии при использовании ИН или ПССП. Таким образом, не установлено, влияет ли характер гипогликемической терапии на исходы КШ на “работающем сердце” у больных СД 2. Это и определило цель данной работы: изучить ближайшие результаты КШ на “работающем сердце” и состояние углеводного обмена у больных ИБС с сопутствующим СД 2 при различных режимах периперационной сахароснижающей терапии.

Материал и методы

В исследование включались больные ИБС с сопутствующим СД 2, которым планировалась операция КШ без ИК на “работающем сердце”. Пациенты были осведомлены о цели, характере, методах и воз-

можных последствиях исследования. Получено информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Критерии включения: мужчина или женщина в возрасте от 45 до 70 лет, наличие СД 2 с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<13\%$, стабильной стенокардией напряжения III или IV функционального класса (ФК), изолированным поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) $>50\%$ или ствола ЛКА в сочетании с другими поражениями коронарных артерий (КА) $>50\%$ или проксимальным поражением передней нисходящей артерии или трехсосудистым поражением КА без проксимального стеноза передней нисходящей артерии и ствола ЛКА и высоким риском по шкале SYNTAX score [9]; постоянный прием ПССП, наличие синусового ритма в предоперационном периоде. Критерии исключения: наличие нестабильной стенокардии, операция КШ по экстренным показаниям, наличие СД 1 типа, терапия ИН, отсутствие лекарственной терапии, наличие кетоацидоза, уровень $HbA_{1c} \geq 13\%$, реваскуляризация миокарда в предшествующие 12 месяцев, наличие клапанных пороков сердца.

Пациенты были рандомизированы методом конверта на две группы — ПССП и ИН. Всего рандомизировано 128 больных, из них выбыло двое с острой вирусной инфекцией вследствие отмены операции. Таким образом, в анализ включены 126 больных, из которых 65 (51,6%) принимали метформин, 61 (48,4%) — препараты сульфонилмочевины (глимепирид — 5, глибенкламид — 36, гликлазид МВ — 20). Соотношение принимаемых классов препаратов в группах не различалось.

В группу ПССП был включен 61 (48,4%) пациент, в группу ИН — 65 (51,6%). В группе ПССП прием препаратов продолжался в предоперационном периоде и прекращался в день операции. Терапия возобновлялась на следующие сутки после операции с первым приемом пищи в дозе, принимаемой в предоперационном периоде. В группе ИН на второй день госпитализации ПССП отменялись и осуществлялся перевод на ИН. Больным вводили ИН короткого действия перед каждым основным приемом пищи в начальной дозе 6 ЕД [10]. Целевым уровнем глюкозы при подборе дозы ИН считали диапазон от 6,1 ммоль/л до 10,0 ммоль/л [3]. При уровне глюкозы, выходящем за пределы целевого диапазона, дозу ИН изменяли с шагом 2 ЕД. Во время операции допускалось подкожное введение ИН при уровне глюкозы более 10,0 ммоль/л. Через 24 часа после операции введение ИН отменяли и возобновляли прием ПССП в том же режиме, что и до операции.

При поступлении определяли уровень HbA_{1c} . Измеряли концентрацию глюкозы в плазме крови

Таблица 1

Показатели углеводного обмена в группах ПССП и ИН

Временной интервал	Параметр углеводного обмена	Группа ПССП (n=61)	Группа ИН (n=65)	p
1 день госпитализации	Исходный HbA _{1c} , %, Ме [ИИ]	7,1 [6,8-7,9]	6,9 [6,6-7,7]	0,12
	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	7,2 [6,9-7,7]	7,1 [6,8-7,4]	0,19
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0	2 (0,5)	0,17
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	0,4 [0,4-0,5]	0,5 [0,4-0,5]	0,14
Сутки перед операцией	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	7,3 [6,9-7,7]	7,7 [7,4-8,0]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0	73 (20,5)	<0,001
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	0,5 [0,5-0,6]	1,6 [1,4-1,9]	<0,001
За 30 минут до операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	6,8 [6,7-7,2]	5,9 [5,8-6,0]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	2 (3,3)	54 (83,1)	<0,001
Во время операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	9,2 [9,0-9,7]	11,8 [11,5-13,8]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0	0	-
После операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	7,4 [7,2-8,2]	7,8 [7,2-8,9]	0,14
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0	5 (7,7)	0,03
2 сутки после операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	7,2 [6,8-7,8]	7,7 [7,5-7,9]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0	23 (5,9)	<0,001
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	0,5 [0,4-0,5]	1,5 [1,3-1,6]	<0,001
7 сутки после операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	7,2 [6,8-7,7]	7,1 [6,8-7,6]	0,44
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0	0	-
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	0,5 [0,4-0,5]	0,5 [0,4-0,5]	0,30

Примечание: ГЛ — уровень глюкозы венозной крови, Ме — медиана, ИИ — интерквартильный интервал.

(глюкозооксидантный тест) в 8:00, 11:00, 13:00, 15:00, 18:00, 21:00 в первый день госпитализации, в течение суток перед операцией, на вторые и седьмые сутки после операции, а также за 30 минут до, во время и сразу после ее окончания. Таким образом, у каждого больного осуществлялось 27 измерений глюкозы. Рассчитывали индивидуальный средний уровень глюкозы и ее вариабельность (путем вычисления среднеквадратического отклонения) за вышеуказанные суточные периоды. Определяли долю значений уровня глюкозы ниже рекомендуемого для периоперационного периода целевого диапазона. С этой целью вычисляли процент измерений глюкозы <6,1 ммоль/л от всех измерений глюкозы за сутки наблюдения. Учитывали случаи гипогликемии <2,8 ммоль/л [3]. Проводилась электрокардиография (ЭКГ) покоя при поступлении, в блоке интенсивной терапии и на вторые сутки после операции. Осуществлялось мониторирование ЭКГ во время операции и в блоке интенсивной терапии. Учитывали уровень АД при поступлении, систолическую функцию левого желудочка (фракция выброса по Симпсону), расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD, характер поражения КА, количество шунтов, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, прогнозируемую летальность по EuroScore [11].

Анализировали частоту ССО в течение 7 суток после операции. Учитывали случаи острого послеопе-

рационного инфаркта миокарда (ИМ) по критериям ESC Third Universal Definition of Myocardial Infarction (2012) [12]. Учитывали случаи ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки, возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) по ЭКГ. Изучали взаимосвязи частоты и тяжести послеоперационных осложнений с периоперационной динамикой гликемии. С этой целью в исследуемых группах рассчитывали и сравнивали медианы указанных выше параметров углеводного обмена, а также частоту обнаружения ССО. Сравнивали показатели углеводного обмена в подгруппах больных с выявленными ССО и без осложнений.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 for Windows (StatSoft, USA). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову, Шапиро-Вилку. Поскольку был выявлен непараметрический характер распределения, средние значения представляли в виде медианы (Ме) и интерквартильного интервала (ИИ) (25-й и 75-й процентиля). Значимость различий средних оценивали по критерию Манна-Уитни (U) и точному критерию Фишера при величине выборки ≤5.

Результаты

Группы ПССП и ИН не различались по возрасту — 56 (53-60) и 58 (53-62) лет, соответственно (p=0,61), полу (мужчин 49 и 51, p=0,42), тяжести сте-

нокардии (стенокардия III ФК у 54 и 57 больных, $p=0,69$), ФВ левого желудочка — 41 (36-46) и 42 (39-45)%, $p=0,61$, СКФ — 70 (63-78) и 71 (65-82) мл/мин/1,73 м², $p=0,47$, среднему уровню АД — 140 (130-160)/90 (80-90) и 130 (120-150)/80 (80-90) мм рт.ст., $p=0,11$ и $p=0,16$ и тяжести поражения КА (поражение ствола ЛКА в 10 и 9 случаях, $p=0,44$; среднее количество пораженных артерий 2,5 и 2,6, $p=0,62$). Больные обеих групп были сопоставимы по риску летальности по EuroScore (2,0 (1,33-3,04) и 2,25 (1,33-2,54)%, $p=0,68$), среднему количеству шунтов на одного пациента (1,7 и 1,8, $p=0,71$), длительности операции (60 (55-70) и 65 (63-75) мин, $p=0,70$) и объему интраоперационной кровопотери (302 (230-400) и 335 (240-410) мл, $p=0,85$). В группе ПССП глиме-пирид получали трое, гликлазид МВ — шесть, глибен-кламид — 22, метформин — 30 человек. Средняя доза составила 2,7, 45, 6,9 и 993,3 мг, соответственно.

Таблица 2

Частота сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде

Осложнение	Группа ПССП (n=61) n (%)	Группа ИН (n=65) n (%)	p
Инфаркт миокарда	1 (1,6)	6 (9,2)	0,07
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака	0	1 (1,5)	0,52
Фибрилляция предсердий	4 (6,6)	6 (9,2)	0,41
Всего	5 (8,2)	13 (20,0)	0,049

В группе ИН среднесуточная доза ИН была 16,2 ЕД. В таблице 1 представлены параметры углеводного обмена в изучаемых группах.

Таким образом, исходные уровни глюкозы и HbA_{1c} в первый день госпитализации в исследуемых группах не различались. После перевода на ИН короткого действия у пациентов возрастал уровень глюкозы крови, ее вариабельность и частота отклонений от рекомендуемого диапазона гликемии по сравнению с группой ПССП. Накануне выписки уровень глюкозы и ее вариабельность не отличались. Случаев гипогликемии <2,8 ммоль/л не выявлено. В таблице 2 представлена частота ССО в зависимости от режима гипогликемической терапии.

Как видно из таблицы, суммарное количество осложнений в раннем послеоперационном периоде преобладало у больных группы ИН. Зафиксирован один летальный случай в группе ИН на фоне циркулярного острого ИМ. В группе ИН у троих больных зафиксирован крупноочаговый ИМ переднебоковой стенки в первые сутки после операции, у двоих больных — мелкоочаговый ИМ передне-перегородочной стенки на вторые и третьи сутки. В группе ПССП — один случай острого ИМ задней стенки на вторые сутки после операции, осложнившийся полной атрио-вентрикулярной блокадой, потребовавшей временной электрокардиостимуляции. У троих больных ФП имела место сразу после основного этапа операции, что потребовало выполнения электрической кардио-

Таблица 3

Показатели углеводного обмена в группах с сердечно-сосудистыми осложнениями и без осложнений

Временной интервал	Параметр углеводного обмена	Группа с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=18)	Группа без сердечно-сосудистых осложнений (n=108)	p
1 день госпитализации	Исходный HbA _{1c} , %, Ме [ИИ]	8,3 [7,9-9,2]	6,9 [6,7-7,5]	<0,001
	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	8,2 [7,3-9,0]	7,0 [6,8-7,6]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0 из 108	1 (0,15) из 648	0,68
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	0,7 [0,7-0,8]	0,4 [0,4-0,5]	<0,001
Сутки перед операцией	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	8,2 [8,0-9,5]	7,5 [7,1-7,7]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	23 (21,3) из 108	48 (7,4) из 648	<0,001
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	2,4 [0,9-2,6]	0,7 [0,5-1,5]	<0,001
За 30 минут до операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	5,9 [5,8-6,1]	6,6 [5,9-6,9]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	13 (72,2) из 18	43 (39,8) из 108	0,010
Во время операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	13,9 [12,8-14,5]	10,8 [9,2-11,8]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0 из 18	0 из 108	-
После операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	6,5 [6,0-7,6]	7,8 [7,3-8,4]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	5 (27,8) из 18	0 из 108	<0,001
2 сутки после операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	8,0 [7,9-9,1]	7,5 [7,0-7,8]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	4 (3,7) из 108	13 (2,0) из 648	0,271
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	1,8 [0,7-2,0]	0,5 [0,5-1,5]	<0,001
7 сутки после операции	ГЛ, ммоль/л, Ме [ИИ]	7,9 [7,4-8,4]	7,1 [6,8-7,6]	<0,001
	ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	0 из 108	1 (0,15) из 648	0,683
	Вариабельность гликемии, ммоль/л, Ме [ИИ]	0,6 [0,5-0,6]	0,5 [0,4-0,5]	<0,001

Примечание: ГЛ — уровень глюкозы венозной крови, Ме — медиана, ИИ — интерквартильный интервал.

версии. У семи больных эпизоды ФП возникли в сроки от 12 до 36 часов после операции и были купированы медикаментозно.

Группы с ССО ($n=18$) и без осложнений ($n=108$) не отличались по возрасту (58 (55-61) и 61 (56-63) лет, соответственно, $p=0,64$), полу (мужчин 17 и 82, $p=0,08$), тяжести стенокардии (стенокардия 3 ФК у 15 и 96 больных, $p=0,50$), ФВ левого желудочка (41,0 (38-42) и 42,5 (42-47)%, $p=0,33$) и тяжести поражения КА (поражение ствола в 3 и 18 случаях, $p=0,61$; среднее количество пораженных артерий 2,5 и 2,6, $p=0,62$). Больные обеих подгрупп были сопоставимы по уровню риска летальности по EuroScore (2,34 (1,85-2,54) и 1,75 (1,33-2,60)%, $p=0,35$), по среднему количеству шунтов на одного пациента (1,8 и 1,8, $p=0,57$), длительности операции (61 (55-72) и 60 (63-70) мин, $p=0,65$) и объему интраоперационной кровопотери (321 (230-389) и 335 (237-406) мл, $p=0,75$). В таблице 3 отражены показатели углеводного обмена в периоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия ССО.

Таким образом, на всех изученных этапах периоперационного периода группы статистически значимо отличались по исходному уровню HbA_{1c} , среднему уровню глюкозы и ее вариабельности в течение суток. Большее количество измерений уровня глюкозы $<6,1$ ммоль/л отмечалось в группе с ССО накануне и в день операции.

Обсуждение

Особенностью данного исследования явилось то, что нами впервые были изучены исходы КШ на “работающем сердце” во взаимосвязи с динамикой углеводного обмена при различных режимах периоперационной сахароснижающей терапии. Результаты показали, что исходно группы не отличались по изучаемым параметрам углеводного обмена. В дальнейшем на фоне введения ИН короткого действия увеличивалась суточная вариабельность и средний уровень глюкозы, а также количество измерений гликемии ниже оптимального (6,1 ммоль/л) накануне операции, до и во время операции и на вторые сутки после операции. После возобновления приема ПССП на седьмые сутки после операции показатели гликемии в обеих группах выравнивались.

Анализ полученных результатов показал, что ССО чаще встречались в группе ИН (в 20% против 8,2% в группе ПССП). Полученный результат можно связать с выявленной нами дестабилизацией углеводного обмена при смене терапии ПССП на ИН, что проявляется склонностью к гипогликемии, а также значительными колебаниями уровня глюкозы в течение суток. Это подтверждается данными о более высоком среднем уровне глюкозы с одновременным повышением ее вариабельности во всех изучаемых временных интервалах у пациентов с ССО. Известно,

что гипогликемия является фактором риска развития ИМ, инсульта и смерти от всех причин [5, 7]. Относительный риск развития ИМ, связанный с перенесенными эпизодами тяжелой гипогликемии за 1 год до ИМ, составляет 12%, за 5,5 месяца — 20%, за 2 недели — 65% [5]. Возможной причиной такой взаимосвязи является вызванная гипогликемией мощная стимуляция автономной нервной системы и высвобождение большого количества катехоламинов, которые вызывают вазоспазм, тахикардию, артериальную гипертензию, а также увеличивают вязкость и свертываемость крови. Эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию [13]. Высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию сопровождается также снижением уровня калия плазмы, что приводит к удлинению интервала QT на ЭКГ и нарушению процессов реполяризации миокарда. У предрасположенных пациентов это может спровоцировать возникновение аритмий, в том числе ФП [13].

Известно, что высокая вариабельность гликемии прямо коррелирует с частотой гипогликемий, является самостоятельным предиктором поздних осложнений СД и в 2,4 раза повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин [14]. Согласно недавно полученным данным, у больных, перенесших КШ, высокая вариабельность гликемии ассоциирована с риском послеоперационных осложнений, что согласуется с полученными нами результатами в отношении операций КШ без ИК [15].

Таким образом, можно предполагать, что апробированная нами тактика продолжения приема ПССП в периоперационном периоде является безопасной и, как минимум, не ухудшает ближайшие результаты КШ на “работающем сердце”. В то же время перевод на ИН короткого действия ассоциирован с более выраженными сдвигами гликемии и, возможно, учащением ранних ССО операции. Полученные данные согласуются с результатами исследования BARI 2D [1], согласно которому временное назначение инсулина при операции КШ у больных СД было ассоциировано с большим числом сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой приема метформина или тиазолидиндионов. Результаты работы указывают на возможность продолжения приема бигуанидов или препаратов сульфонилмочевины в периоперационном периоде при КШ на “работающем сердце” у больных СД 2 с уровнем $HbA_{1c} <13\%$ и отсутствием кетоацидоза.

Заключение

У больных ИБС в сочетании с СД 2, подвергшихся операции КШ на “работающем сердце”, при переводе в периоперационном периоде на ИН короткого действия, среднесуточные уровни гликемии, ее вари-

абельность и частота отклонений от рекомендуемого диапазона за сутки перед операцией, в день операции и на вторые сутки после нее были выше, чем в группе пациентов, продолжавших прием пероральных сахароснижающих препаратов. При переводе на ИН отмечается более частое развитие послеоперацион-

ных сердечно-сосудистых осложнений (20% против 8,2%). Таким образом, продолжение приема пероральных сахароснижающих препаратов в периоперационном периоде является безопасным и не ухудшает ближайшие результаты КШ на “работающем сердце”.

Литература

1. The BARI 2D Study Group: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N. Engl J Med.* 2009; 360: 2503-15.
2. Bansilal S, Farkouh ME, Hueb W. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and an-giographic profile at study entry. *Am Heart J.* 2012; 164 (4): 591-9.
3. Dedov II, Shestakova MV. Algorithms of specialized medical care by sick diabetes", 7th re-lease. *Diabetes mellitus.* 2015; 18 (1S): 1-112. (Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", 7 выпуск. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1-112.)
4. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veter-ans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360 (2): 129-39.
5. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow BO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2009; 32: 187-92.
6. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2010; 137: 544-51.
7. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012; 40: 3251-76.
8. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (22): 77-137.
9. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2501-55.
10. Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. Federal target program "Diabetes". Methodical recommendations. 2002. (Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". Методические рекомендации. 2002).
11. Roques F, Michel P, Goldstone A, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur Heart J.* 2003; 24: 882-3.
12. ESC Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2551-67.
13. U.K. Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007; 50: 1140-7.
14. Komissarova ES. Selection of the optimal level of glycemia in surgical patients with type 2 diabetes who are in the ICU and intensive therapy. Abstract. 2014; 1-26. (Комиссарова Е. С. Выбор оптимального уровня гликемии у больных хирургического профиля с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2014; 1-26.)
15. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, et al. Increased Glycemic Variability in Patients with Elevated Preoperative HbA_{1c} Predicts Adverse Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesth Analg.* 2014; 118 (2): 277-87.

5-я Всероссийская конференция “Кардиология в XXI веке: традиции и инновации” и 4-й Форум молодых кардиологов, Рязань, 17-18 марта 2016

ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

Участники, прошедшие конкурсный отбор, которые представят свои мастер-классы:

- Оксана Ротарь (Санкт-Петербург) “Сам себе врач”
- Алина Тяньшина (Казань) “А врач когда подойдет?” или Трудные вопросы в общении с пациентами”
- Андрей Газенкамф (Красноярск) “Алгоритм базовой сердечно-легочной реанимации и автоматической наружной дефибрилляции (BLS & AED)”
- Василий Чулков (Челябинск) “Тромбофилические состояния в практике врача-кардиолога”
- Алим Намитов (Краснодар) “Аномалии коронарных артерий у взрослых: клиника, диагностика, лечение”
- Светлана Долгинина (Самара) “Современная концепция ведения пациентов с фибрилляцией предсердий”
- Анатолий Рубаненко (Самара) “Основы медицинской статистики. Принципы создания математических моделей”
- Елена Усачева (Омск) “Оценка эффективности антиагрегационной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца”
- Татьяна Тимешова (Тверь) “Возможности эхокардиографии в оценке правых камер сердца”
- Андрей Анкудинов (Иркутск) “Хроническая сердечная недостаточность. Современные аспекты диагностики, лечения. Особенности ведения при коморбидных состояниях”
- Константин Скалецкий (Краснодар) “Молодой кардиолог в многопрофильном стационаре — обсуждение современных рекомендаций по внесердечным хирургическим вмешательствам”
- Елена Ефремова (Ульяновск) “Приверженность к лечению больных с сердечно-сосудистой патологией”

Информация: http://scardio.ru/dnevniki_proektov/interaktivnyy_dnevnik_podgotovki_foruma_molodyh_kardiologov/

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДИАБЕТОМ

Кремнева Л. В.¹, Суплотов С. Н.², Арутюнян Л. А.²

Цель. Выявить предикторы развития дисфункции почек в связи с хирургической реваскуляризацией миокарда у больных стабильной стенокардией с предиабетом.

Материал и методы. Обследовано 48 больных с предиабетом, имеющих показания к коронарному шунтированию (КШ) в возрасте $60 \pm 7,4$ лет с длительностью ИБС $6 \pm 5,4$ года. Многососудистое поражение коронарного русла имело у 68,8%, стеноз ствола ЛКА $>50\%$ — у 10,9% лиц. Операция КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) выполнена у 87,5%, на работающем сердце — у 12,5% больных. Длительность ИК составила 95 ± 23 мин, количество дистальных анастомозов в расчете на одного пациента — $2,8 \pm 0,8$. Исходно, в первые, вторые сутки после КШ, при необходимости в более поздние сроки, определяли содержание креатинина в крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. О развитии дисфункции почек в связи с КШ судили по снижению СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. При статистической обработке материалов непрерывные переменные представлены как $M \pm SD$ или как Me (25-75%) в зависимости от вида распределения. Предикторы развития почечной дисфункции определяли методом пошагового регрессионного анализа.

Результаты. У больных стабильной стенокардией с предиабетом выявлено умеренное транзитное снижение СКФ после КШ в сравнении с исходным уровнем с Me 89,4 (78-105) до Me 77,8 (59-96) мл/мин/1,73 м^2 ($p < 0,01$). Значимое снижение СКФ после КШ имело у лиц с госпитальными осложнениями (интраоперационный инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, пароксизм фибрилляции предсердий) — Me 92 (82-107) и Me 72,4 (56-89) мл/мин/1,73 м^2 , $p = 0,000$ в отличие от группы пациентов, не имевших осложнений, $p = 0,797$. Доля лиц с развившейся в связи с КШ почечной дисфункцией составила 21,7%. Снижение СКФ $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ после КШ ассоциировано с более старшим возрастом, более низкой исходной СКФ и более продолжительным периодом ИК.

Заключение. Среди больных стабильной стенокардией с предиабетом доля лиц с развившейся в связи с КШ почечной дисфункцией составила 21,7%.

Увеличение продолжительности ИК более Me 105 (86-136) минут значимо повышало относительный риск развития дисфункции почек после КШ.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 25–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-25-29>

Ключевые слова: предиабет, почечная дисфункция, коронарное шунтирование.

¹ГАУЗ Тюменской области Научно-практический медицинский центр, Тюмень; ²ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, Тюмень, Россия.

Кремнева Л. В.* — в.н.с., Суплотов С. Н. — зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, Арутюнян Л. А. — доцент кафедры хирургических болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

KremnevaLV01@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, НУО — нарушения углеводного обмена, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТТГ — тест толерантности к глюкозе, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ТnT — тропонин Т.

Рукопись получена 18.11.2014

Рецензия получена 30.12.2014

Принята к публикации 12.01.2015

KIDNEY FUNCTION AFTER CORONARY BYPASS IN PREDIABETES PATIENTS

Kremneva L. V.¹, Suplotov S. N.², Arutyunyan L. A.²

Aim. To reveal the predictors of renal dysfunction due to surgical revascularization of myocardium in stable angina patients with prediabetes.

Material and methods. Totally, 48 patients with prediabetes studied, having indications for coronary bypass grafting (CBG) at the age $60 \pm 7,4$ y.o. with CHD anamnesis $6 \pm 5,4$ y. Multivessel disease of coronary vessels had 68,8% of patients, LCA stem stenosis $>50\%$ had 10,9% of patients. On-pump CBG was done in 87,5% of patients, off-pump — 12,5%. Duration of on-pump period was 95 ± 23 min., number of distal anastomoses for one patient — $2,8 \pm 0,8$. Baseline, on the first and second days post-CBG, and if needed later, the creatinin concentration was measured in the blood, as glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI equation. Of the development of renal dysfunction in CBG we decided if GFR decreased below $60 \text{ mL/min/1,73 м}^2$. In statistics we took continuous variables as $M \pm SD$ and as Me (25-75%) depending on the type of distribution. Kidney dysfunction predictors were defined with the method of staged regression.

Results. In patients with stable angina and prediabetes we found moderate transient decrease of GFR after CBG comparing to the baseline level with Me 89,4 (78-105) to Me 77,8 (59-96) mL/min/1,73 м^2 ($p < 0,01$). Significant decrease of GFR after CBG had the patients with in-hospital complications (intraoperative

myocardial infarction, acute heart failure, atrial fibrillation paroxysm) — Me 92 (82-107) and Me 72,4 (56-89) mL/min/1,73 м^2 , $p = 0,000$ differ from the patients groups not having complications, $p = 0,797$. The part of persons developing CBG related renal dysfunction was 21,7%. Decrease of GFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 м}^2$ after CBG is associated with older age, higher baseline GFR and longer on-pump period.

Conclusion. Among patients with stable angina and prediabetes the part of those developing CBG related renal dysfunction was 21,7%. The increase of on-pump time more than Me 105 (86-136) minutes significantly increased the relative risk of renal dysfunction development after CBG.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 25–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-25-29>

Key words: prediabetes, renal dysfunction, coronary bypass graft.

¹Scientific-Practical Medical Center, Tyumen; ²Tyumen State Medical Academy of the Ministry of Health, Tyumen, Russia.

Коронарное шунтирование (КШ) — один из эффективных методов лечения больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла. Однако КШ, как и любое инвазивное вмешательство, несет определенный риск развития осложнений, среди которых достаточно частым является дисфункция почек. По данным разных авторов, частота развития дисфункции почек после КШ составляет от 8 до 30% и ассоциируется с повышенным риском госпитальных осложнений и смертности [1-3].

К факторам, предрасполагающим к развитию почечной дисфункции после КШ, относят возраст, сахарный диабет (СД), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), исходно повышенный уровень креатинина в крови, продолжительный период искусственного кровообращения (ИК) и окклюзии аорты и некоторые др. [2, 4].

Среди больных, подвергающихся хирургической реваскуляризации миокарда, около 30-40% составляют лица с нарушениями углеводного обмена (НУО) [5]. Вместе с тем, частота и факторы риска развития дисфункции почек после КШ среди этой категории больных остаются неизученными.

Целью работы являлось выявление предикторов развития дисфункции почек в связи с хирургической реваскуляризацией миокарда у больных стабильной стенокардией с ранними нарушениями углеводного обмена.

Материал и методы

В исследование включали больных хронической ИБС с ранними НУО, госпитализированных в клинику для проведения операции КШ. Показания к КШ определяли в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда (ESC/EACTS, 2010) [6]. Критерии исключения из исследования включали возраст более 75 лет, СД, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт давностью менее двух месяцев, значимые стенозы брахиоцефальных артерий, сопутствующие пороки сердца и аневризма левого желудочка, подлежащие оперативному лечению, эрозивный гастрит и обострение язвенной болезни, острые и период обострения хронических воспалительных заболеваний, тяжелые болезни почек, печени, легких, терминальная ХСН, онкологическая патология.

Всем больным перед хирургической реваскуляризацией миокарда проводили обследование, включавшее общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови, в том числе содержание креатинина, пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ), ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, артерий и вен нижних конечностей, фиброгастроскопию, коронарографию по методике Judkins MP (1967) на ангиографической установке “Philips Polidiagnost C” (Нидерланды). Содержание креатинина в крови определяли

по методу Jaffe на аппарате Synchron CX Systems фирмы Beckman Coulter (США). Функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в соответствии с классификацией хронической болезни почек (ХБП) NKF/KDOQI (2002) [7]. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI [8]. Всем больным, исключая пациентов с известным СД, проводили пероральный ТТГ по стандартной методике. Критерии установления диагноза ранних НУО (предиабета), включавших гипергликемию натощак (гликемия натощак при двухкратном исследовании $>5,5 < 6,1$ ммоль/л) и нарушенный тест толерантности к глюкозе (НТТГ) (гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л) были общепринятыми (ВОЗ, 1999; WHO и ADA, 2003) [9]. Содержание глюкозы в крови определяли электрохимическим методом с помощью чип — сенсоров на аппарате BIOSEN C_line clinic (Германия). На вторые и третьи сутки после КШ, при необходимости — в более поздние сроки повторно определяли содержание креатинина в крови и рассчитывали СКФ по вышеуказанной формуле. О развитии дисфункции почек в связи с КШ судили по снижению СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². Через сутки после КШ, при необходимости — дополнительно в более поздние сроки всем больным определяли уровень тропонина Т (TnT) в крови методом полуколичественного иммунохроматографического анализа на приборе Cardiac reader фирмы “Roche Diagnostics” (Швейцария).

Перед выпиской из стационара оценивали госпитальные осложнения: случаи интраоперационного ИМ, острой сердечной недостаточности, потребовавшей введения инотропных средств, пароксизмов фибрилляции предсердий, сердечной смерти. Интраоперационный ИМ диагностировали с учетом рекомендаций 2007г.

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

Среди 200 больных хронической ИБС, госпитализированных в клинику для проведения КШ, ранние НУО выявлены у 64 (32%) лиц. В связи с наличием критериев исключения 10 больных не были включены в дальнейший анализ. СКФ определяли, как минимум, трижды после КШ у 48 из 54 больных с ранними НУО. Средний возраст этих 48 больных хронической ИБС с предиабетом составил $60 \pm 7,4$ года, длительность ИБС — $6,2 \pm 5,4$ года. Мужчин было 37 (77,1%), женщин — 11 (22,9%). С учетом классификации Канадской ассоциации кардиологов, II ФК стенокардии выявлен у 6 (12,5%), III ФК — у 37 (77,1%), IV ФК — у 5 (10,4%) пациентов. Ранее перенесли ИМ 39 (81,3%) больных. Согласно классификации NYHA, признаки ХСН I ФК имелись у 1 (2,1%), II ФК — у 19 (39,6%), III ФК — у 28 (58,3%)

человек. Курили — 15 (31,3%), имели артериальную гипертензию (АГ) — 46 (95,8%), ожирение — 27 (56,3%) лиц. СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² до КШ выявлена у 1 (2,1%) больного. По данным коронарографии, однососудистое поражение коронарного русла имелось у 5 (10,4%), двухсосудистое — у 10 (20,8%), многососудистое — у 35 (68,8%), стеноз ствола ЛКА более 50% — у 5 (10,9%) больных. Перед операцией КШ получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II — 23 (47,9%), антагонисты кальция — 13 (27,1%), бета-блокаторы — 46 (95,8%), статины — 24 (50%), пролонгированные нитраты — 42 (87,5%) пациента.

Операция КШ в условиях ИК выполнена у 42 (87,5%), на работающем сердце — у 6 (12,5%) больных. Длительность ИК составила 94,8±23 минут, окклюзии аорты — 45,5±15 минут. Количество дистальных анастомозов в расчете на одного пациента составило 2,8±0,8.

За период госпитализации зарегистрировано 7 (14,6%) случаев интраоперационных ИМ, случаев острой сердечной недостаточности, потребовавшей введения инотропных средств — 13 (27,1%), у 10 (20,8%) больных наблюдали пароксизмы фибрилляции предсердий. Летальных исходов не было. ТnT во всей выборке больных составил 0,4±0,52 нг/мл, в группе пациентов с ИМ — 1,3±0,74 нг/мл. Осложненное течение госпитального периода (случаи интраоперационного ИМ, острой сердечной недостаточности, пароксизмы фибрилляции предсердий) имело место у 23 (47,9%) больных, не зарегистрировано указанных осложнений у 25 (52,5%) пациентов.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета программ SPSS. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, а SD — стандартное отклонение или как Me (25-75%) — медиана (интерквартильный интервал 25-й процентиль — 75-й процентиль) в зависимости от вида распределения. Для оценки достоверности различий между группами использовали t — критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, метод сравнения процентов. Достоверность динамики показателей определяли с помощью парного критерия t Стьюдента или критерия Вилкоксона в зависимости от вида распределения. Для выявления прогностически значимых показателей использовали метод логистического пошагового регрессионного анализа. Достоверными считали различия показателей при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В нашем исследовании получены данные о том, что частота ранних НУО среди больных хронической ИБС, госпитализированных для проведения КШ, составила 32%.

У больных хронической ИБС с ранними НУО зарегистрировано снижение СКФ после хирургической реваскуляризации миокарда в сравнении с исходным уровнем с Me 89,4 (77,6-104,8) до Me 77,8 (58,7-95,6) мл/мин/1,73 м² ($p < 0,010$). Число больных, имевших СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² после КШ, выросло с 2,1% (1 пациент) до 22,9% (11 больных) ($p < 0,064$). Доля лиц с развившейся в связи с КШ почечной дисфункцией составила 21,7% (10 пациентов). Ни у одного из пациентов не зарегистрировано снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² после вмешательства. Максимальное снижение СКФ происходило на первые — вторые сутки после КШ и было транзиторным, ко времени выписки из стационара СКФ достигала исходных значений у большинства больных.

Динамика СКФ в группе больных с развившейся в связи с КШ почечной дисфункцией составила: Me 81,5 (71,7-106,9) и Me 47,4 (39,1-56,3) мл/мин/1,73 м² до и после операции, соответственно, $p = 0,003$. В группе пациентов, не имевших почечной дисфункции после КШ ($n = 37$), изменение СКФ было недовольным ($p = 0,252$) и составило: Me 91,2 (81,6-104,6) и Me 85,6 (70,2-99,6) мл/мин/1,73 м² до и после вмешательства, соответственно.

Нами проанализирована динамика СКФ в некоторых группах пациентов: у больных, у которых КШ выполнено в условиях ИК, либо на работающем сердце без использования ИК; а также в группах лиц с осложненным течением госпитального периода, либо не имевших осложнений (случаи интраоперационного ИМ, острой сердечной недостаточности, потребовавшей введения инотропных препаратов, пароксизмы фибрилляции предсердий).

В группе больных, у которых КШ выполнялось в условиях ИК, наблюдали снижение СКФ с Me 89,1 (76,3-103,7) до Me 77,6 (57,8-98,4) мл/мин/1,73 м², $p = 0,036$. В группе пациентов, у которых во время операции не использовали ИК, СКФ также снизилась с Me 96,4 (81,9-107,9) до Me 82,9 (63,4-91,8) мл/мин/1,73 м², $p = 0,046$. Следовательно, СКФ снизилась достоверно в обеих группах больных, как при выполнении КШ в условиях ИК, так и без использования ИК. Однако достоверных различий в выраженности снижения СКФ в связи с КШ между анализируемыми группами пациентов не выявлено: в группе лиц, у которых использовали ИК во время вмешательства, снижение СКФ составило 29,4±3,1%, в группе пациентов, оперированных без ИК, — 19,5±4,6%, $p = 0,392$.

В группе больных с осложненным течением госпитального периода после КШ ($n = 23$) наблюдали снижение СКФ по отношению к исходному уровню с Me 92 (81,8-106,9) до Me 74,2 (56,3-89,2) мл/мин/1,73 м², $p = 0,000$. В группе пациентов, не имевших вышеуказанных осложнений, достоверной динамики СКФ

Таблица 1

Показатели, ассоциированные со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в связи с КШ, у больных хронической ИБС с предиабетом

Показатели	СКФ после КШ (мл/мин/1,73 м ²)		p
	>60 (n=37)	<60 (n=11)	
Возраст (лет)	59±7,2 58 (53-62)	63±7,2 66 (59-69)	0,039
Исходная СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	93±17,6 91 (82-105)	82±21,2 81,5 (71,7-106,9)	0,010
Длительность ИК (мин)	90±21 85 (74-100)	108±25 105 (86-136)	0,030

Примечание: в верхней строке таблицы представлены данные M±SD, в нижней — медиана и интерквартильный интервал.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИК — искусственное кровообращение.

не зарегистрировано: Me 85,1 (76,2-100,2) и Me 79,5 (61,1-102) мл/мин/1,73 м² до и после вмешательства, соответственно, p=0,797.

Следовательно, в проведенном нами исследовании выявлено, что умеренное транзитное снижение СКФ в связи с КШ у больных хронической ИБС с предиабетом наблюдали во всей выборке пациентов: в группе пациентов, у которых операция выполнялась в условиях ИК, а также на работающем сердце без использования ИК; более выраженное снижение СКФ после вмешательства зарегистрировано в группе лиц с осложненным течением госпитального периода.

Для выявления предикторов развития дисфункции почек в связи с КШ выборка больных хронической ИБС с ранними НУО поделена на 2 группы: больные, у которых СКФ после КШ составляла менее 60 мл/мин/1,73 м² (n=11); пациенты, у которых СКФ после КШ превышала 60 мл/мин/1,73 м² (n=37). У пациентов двух групп проанализированы клинические, биохимические, эхокардиографические, ангиографические параметры, число факторов сердечно-сосудистого риска, уровни гликемии при проведении ПТТГ, показатели оперативного вмешательства, средние и пиковые значения гликемии в первые сутки после вмешательства, потребность в инсулине короткого действия для коррекции гипергликемии в первые сутки операции, проводимая терапия. В анализ включено 68 характеристик. Показатели, по которым имелись отличия (p<0,05) между указанными группами больных, представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что снижение СКФ после КШ менее 60 мл/мин/1,73 м² было ассоциировано с более старшим возрастом, более низкими исходными значениями СКФ и более продолжительным периодом ИК.

Представленные в таблице 1 показатели включены в пошаговый логистический регрессионный

анализ. Предиктором снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в связи с КШ у больных хронической ИБС с предиабетом явился показатель, отражающий продолжительность ИК ($\beta=0,034$, $\chi^2=4,232$, p=0,040, относительный риск — 1,035, 95% доверительный интервал 1,002-1,069). Итак, увеличение продолжительности ИК более Me 105 (86-136) минут значимо повышало относительный риск развития почечной дисфункции (снижение СКФ после вмешательства менее 60 мл/мин/1,73 м²) в связи с КШ.

Обсуждение

В связи с неуклонным ростом числа пациентов с НУО и с почечной дисфункцией в общей популяции населения Земного шара, увеличивается и доля лиц с предиабетом, а также с ХБП, направляемых на хирургическую реваскуляризацию миокарда.

По данным анализа ранее проведенных исследований, доля лиц с ранними НУО среди больных ИБС составляет 37% [10]. Аналогичные результаты получены в нашем исследовании — доля лиц с предиабетом среди пациентов, госпитализированных для проведения КШ, составила 32%. Согласно данным Киладзе ИЗ, и др., Chalmers J, et al. [11, 12], частота ХБП III ст. среди больных, направляемых на КШ, составляет 3,1-5,4%.

В проведенном нами исследовании так же, как и в работах Морозова Ю.А., и др.; Шонбина А.Н., и др., Киладзе И.З., и др. [2, 4, 11], наблюдалось умеренное снижение СКФ после хирургической реваскуляризации миокарда в сравнении с исходным уровнем. При этом частота вновь развившейся, в связи с КШ, почечной дисфункции у больных ИБС с предиабетом составила 21,7%, что также соответствует результатам, приводимым в литературе для пациентов со стабильной стенокардией — от 8 до 30% [3, 13]. Следовательно, при анализе результатов нашего исследования и данных, приводимых в литературе, не получено подтверждения того факта, что у больных стабильной стенокардией с предиабетом частота почечной дисфункции, развившейся в связи с КШ, выше, чем среди лиц без НУО.

Снижение СКФ в связи с КШ зарегистрировано нами как при операциях, выполненных в условиях ИК, так и при вмешательствах на работающем сердце без применения ИК. Достоверных различий в выраженности снижения СКФ между группами пациентов, у которых КШ проведено в условиях ИК и на работающем сердце без ИК, нами не выявлено, хотя в литературе приводятся данные о том, что при операциях в условиях ИК в сравнении с вмешательствами на работающем сердце без применения ИК, частота развития и выраженность почечной дисфункции ниже [11]. Несоответствие полученных нами результатов с данными, представленными в литературе, вероятно, связано с тем, что в нашем исследова-

нии группа больных, у которых КШ выполнено на работающем сердце без применения ИК, была небольшой ($n=6$).

Нами также выявлено, что в группе больных с осложненным течением госпитального периода после КШ снижение СКФ было более выраженным, чем у пациентов, не имевших осложнений.

В проведенном исследовании показано, что у больных хронической ИБС с предиабетом развитие почечной дисфункции (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) после КШ не было ассоциировано ни с одним из показателей гликемии (гликемия натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой при проведении ТТГ, пиковые и средние значения гликемии в первые сутки после КШ). Вместе с тем, получили подтверждение некоторые факты, приводимые другими авторами, о том, что более старший возраст, исходно сниженная СКФ, продолжительный период ИК ассоциируются с развитием почечной дисфункции после хирургической реваскуляризации миокарда [4, 11, 14].

Предиктором развития почечной дисфункции в связи с КШ у больных ИБС с предиабетом явился продолжительный период ИК, при этом увеличение продолжительности ИК более $Me\ 105$ (86-136) минут значимо повышало относительный риск развития почечной дисфункции (снижение СКФ после вмешательства менее 60 мл/мин/1,73 м²) после вмешательства. Полученные результаты полностью согласуются

с данными литературы, свидетельствующими о том, что продолжительный период ИК является одним из ведущих факторов риска развития дисфункции почек после хирургической реваскуляризации миокарда [4, 11, 14].

Таким образом, главными результатами нашего исследования явились следующие факты: практически каждый третий пациент, направляемый на КШ, имеет предиабет. У больных стабильной стенокардией с предиабетом происходит умеренное транзиторное снижение СКФ после вмешательства по отношению к исходному уровню. У большинства пациентов СКФ достигает исходных значений до выписки из стационара. Более выраженное снижение СКФ после операции регистрируется в группе лиц с осложненным течением госпитального периода. Доля лиц с развившейся в связи с КШ почечной дисфункцией (снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) составляет 21,7%. С учетом собственных результатов и данных литературы, мы можем констатировать, что частота развития дисфункции почек в связи с КШ существенно не различается среди больных с предиабетом и без НУО. Фактором, ассоциированным с развитием послеоперационной дисфункции почек у больных хронической ИБС с предиабетом, является продолжительный период ИК. При этом увеличение длительности ИК более $Me\ 105$ (86-136) минут существенно повышает риск развития послеоперационной дисфункции почек.

Литература

1. Avaliani VM. Features of coronary artery bypass grafting in patients with systemic atherosclerosis. Arkhangel'sk in 2007: 223. Russian (Авалиани В. М. Особенности аорто-коронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. Архангельск 2007: 223).
2. Shonbin AN, Zavolgin AS, Bistrov DO. The influence of myocardial revascularization method on frequency of acute renal damage during combined heart operations. Anesthesiology and reanimation 2013; 6: 89-93. Russian (Шонбин А. Н., Заволожин А. С., Быстров Д. О. Влияние методики реваскуляризации миокарда на частоту острого повреждения почек при комбинированных операциях на сердце. Анестезиология и кардиореанимация 2013; 6: 89-93).
3. Leacche I, Rawn JD, Mihaljevic T, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2004; 93: 353-6.
4. Morozov JA, Charnaya MA, Gladyshev VG. Preoperative levels of glomerular filtration rate and the development of renal dysfunction after cardiac surgery. Cardiology and Cardiovascular Surgery 2008; 5: 62-4. Russian (Морозов Ю. А., Чарная М. А., Гладышева В. Г. Дооперационный уровень скорости клубочковой фильтрации и развитие почечной дисфункции после кардиохирургических операций. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2008; 5: 62-4).
5. Filsoofi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary artery bypass grafting. Interact CardioVasc Thorac Surg 2007; 75 (5): 1392-9.
6. Wijns W, Kolh Ph, Danchin N, et al. EAST Clinical Guidelines Committee: Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the Cardio-Thoracic Surgery (EAST). Eur Heart J 2010; 31: 2501-55.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1: S1-S266.
8. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotectsii strategy. Recommendation CSC, NONR, RAE RMOAG, Noah, RNMOT. Russ J Cardiol, 2013; 8 (112): 7-37. Russian (Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Рекомендации РКО, НОНР, РАЭ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. Российский кардиологический журнал 2013; 8 (112): 7-37).
9. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organisation 1999; Report no.99.2.
10. Poddubnaya EA, Mamedov MN. Fundamentals of early diagnosis of HMD in general therapeutic practice from the standpoint of evidence-based medicine. Cardiovascular therapy and prevention in 2012; 5: 83-9. Russian (Поддубная Е. А., Мамедов М. Н. Основы диагностики ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике с позиций доказательной медицины. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 5: 83-9).
11. Kiladze IS, Morozov AV, Uryuzhnikov VV, et al. Features of renal dysfunction in patients undergoing myocardial revascularization. Anesthesiology and coronary 2013; 4: 55-9. Russian (Киладзе И. З., Морозов А. В., Урюжников В. В. и др.) Особенности дисфункции почек у пациентов, перенесших операцию реваскуляризации миокарда. Анестезиология и кардиореанимация 2013; 4: 55-9).
12. Chalmers J, Mediratta N, McShane J, et al. The Long-term effects of developing renal failure post-coronary artery bypass surgery, in patients with normal preoperative renal function. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 15: 25-9.
13. Sigitova ON, Bogdanova AR. Predicting the risk of acute kidney injury in patients with coronary artery disease. J of Modern Clinical Medicine 2013; 5: 18-23. Russian (Сигитова О. Н., Богданова А. Р. Прогнозирование риска острого почечного повреждения у больных ИБС. Вестник современной клинической медицины 2013; 5: 18-23).
14. Kandaurov AI, Chwokov AV. Renal function after fusion surgery in patients with multifocal atherosclerosis mainly affecting the coronary and carotid arteries. Cardiology and Cardiovascular Surgery 2014; 2: 74-6. Russian (Кандауров А. Э., Чвоков А. В. Функция почек после гибридных операций у больных с мультифокальным атеросклерозом с преимущественным поражением коронарных и сонных артерий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2014; 2: 74-6).

ВЛИЯНИЕ ТРЕХНЕДЕЛЬНОГО КУРСА АЭРОБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Малева О.В., Барбараш О.Л.

Цель. Оценить влияние трехнедельного курса аэробных физических тренировок на показатели когнитивного статуса пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ).

Материал и методы. Обследовано 92 мужчины с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе — 39 человек (средний возраст — 55,5±5,3 лет) проводился трехнедельный курс велотренировок, во второй группе — 53 человека (57,2±6,21 лет) велотренировки не проводились. Оценивали следующие показатели нейродинамики — скорость сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП) и работоспособности головного мозга (РГМ) за 5-7 дней до КШ, через 7-10 суток и через 1 месяц после операции.

Результаты. При оценке показателей нейродинамики в предоперационном периоде, а также на 7-10 сутки, значимых различий между группами выявлено не было. На 7-10-е сутки послеоперационного периода и через месяц после КШ в обеих группах наблюдалось ускорение сенсомоторных реакций при выполнении нейродинамических тестов по сравнению с дооперационными показателями. Через 1 месяц у пациентов без велотренировок регистрировалась более низкая скорость реакции при выполнении нейродинамических тестов по сравнению с пациентами, прошедшими курс велотренировок. Анализ динамики количества совершенных ошибок показал их увеличение в группе пациентов с велотренировками на 7-10-е сутки после КШ с последующим возвращением через 1 месяц к дооперационным значениям — в тесте УФП и РГМ, тогда как в группе пациентов без велотренировок их увеличение на 7-10-е сутки и через 1 месяц после КШ. При сравнении количества пропущенных сигналов выявлено, что через 1 месяц после КШ количество пропущенных знаков у пациентов без велотренировок было достоверно больше по сравнению с пациентами с велотренировками при выполнении теста УФП и РГМ.

Заключение. На фоне проведения трехнедельного курса велотренировок у пациентов, перенесших КШ, отмечено улучшение показателей нейродинамики, что позволяет отнести тренировки к методу профилактики и реабилитации ранней послеоперационной когнитивной дисфункции.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 30–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-30-36>

Ключевые слова: коронарное шунтирование, послеоперационная когнитивная дисфункция, физические тренировки, реабилитация.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Аргунова Ю.А. — м.н.с. лаборатории реабилитации, Трубникова О.А.* — к.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии, Мамонтова А.С. — лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии, Сырова И.Д. — м.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, Кухарева И.Н. — н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, Малева О.В. — н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

olgalet17@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, РГМ — работоспособность головного мозга, СЗМР — сложная зрительно-моторная реакция, УФП — уровень функциональной подвижности нервных процессов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, MMSE — Mini-Mental State Examination, FAB — Frontal Assessment Battery.

Рукопись получена 27.05.2015

Рецензия получена 10.06.2015

Принята к публикации 17.06.2015

THE INFLUENCE OF THREE-WEEK AEROBIC EXERCISE PROGRAM ON NEURODYNAMIC PARAMETERS OF PATIENTS UNDERWENT CORONARY BYPASS GRAFTING

Argunova Y.A., Trubnikova O.A., Mamontova A.S., Syrova I.D., Kuhareva I.N., Maleva O.V., Barbarash O.L.

Aim. To assess the influence of three-week aerobic exercise program on the parameters of cognition status of patients underwent coronary bypass grafting (CBG).

Material and methods. Totally, 92 men studied with ischemic heart disease (CHD), underwent CBG under on-pump. Patients were selected to 2 groups: first group — 39 patients (mean age — 55,5±5,3 y.) had a 3-week program of bicycle training, the second — 53 persons (57,2±6,21 y.) did not participate in bicycle trainings. The following neurodynamics parameters were evaluated — velocity of complex visual-motor reaction (VCVMR), level of functional mobility of neural processes (LFM) and endurance of the brain (EB) on 5-7 day before CBG, in 7-10 days and in 1 month after operation.

Results. In assessment of the neurodynamics parameters in post-operation period, as on 7-10 day, there were no significant differences in the groups. On 7-10th day and in 1 month after CBG there was acceleration of sensomotoric reactions at neurodynamic tests comparing to preoperation values. In 1 month in patients without trainings there was reaction speed in neurodynamics tests comparing to those after bicycle trainings. Dynamics analysis of the mistakes done showed their increase in bicycle group on 7-10 day after CBG with further return to pre-operation

levels by 1 month — in EB and LFM tests, but in the group without trainings there was increase by 7-10 day, as by 1 month after CBG. While comparing the quantity of skipped signals in non-training patients it was significantly higher than in bicycle group during the LFM and EB test.

Conclusion. At the background of three-week bicycle training in patients underwent CBG, there is improvement of neurodynamics parameters, that does set the trainings as the method of prevention and rehabilitation of delayed cognitive dysfunction.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 30–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-30-36>

Key words: coronary bypass graft, post-operation cognition dysfunction, physical trainings, rehabilitation.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Коронарное шунтирование (КШ) продолжает оставаться одним из самых эффективных методов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС), улучшающих качество жизни пациента, а у определенной категории увеличивающее и продолжительность жизни [1]. В течение последних десятилетий хирургия коронарных артерий и кардио-анестезиология достигли значительных успехов в вопросе обеспечения безопасности пациента, сведя к минимуму количество неврологических осложнений при операциях, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК). Тем не менее, проблема цереброваскулярных осложнений, связанных с КШ, выполненного в условиях ИК, остается по-прежнему актуальной [2].

В настоящее время выделяют два типа цереброваскулярных нарушений после кардиохирургических операций: I тип — острое нарушение мозгового кровообращения, развивающееся у 1-6% пациентов и II тип — когнитивные нарушения, частота встречаемости которых, по данным различных исследований, достигает 80-90%. На сегодняшний день на первый план выходят менее выраженные неврологические осложнения — послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Среди причин развития ПОКД выделяют длительное время пережатия аорты, использование экстракорпорального кровообращения, стенозы сонных артерий, развитие системного воспалительного ответа. ПОКД часто не имеет явных клинических проявлений в начальной стадии, однако со временем может развиваться выраженное ухудшение интеллекта и памяти, приводя к значительному снижению качества жизни и трудоспособности пациентов [2, 3]. Причем, по данным литературы, у 42% пациентов [4] развиваются стойкие когнитивные нарушения, которые могут сохраняться в течение пяти и более лет после проведенного КШ [2, 3]. Следует отметить, что ПОКД может в определенной степени нивелировать эффективность реваскуляризации миокарда в отношении повышения качества жизни пациентов. Таким образом, вопросы профилактики и реабилитации ПОКД являются не только медицинскими, но и социальными проблемами. Однако разработка комплексных мер реабилитации пациентов с ПОКД остается нерешенной проблемой.

Одним из доступных методов реабилитации являются физические тренировки. Многочисленными исследованиями доказано достоверное снижение частоты летальных исходов среди пациентов, прошедших программу физической реабилитации после КШ [5]. Однако недостаточно данных о возможности профилактики и коррекции ПОКД с помощью физических тренировок в когорте пациентов, перенесших КШ.

Целью данного исследования явилась оценка влияния трехнедельного курса аэробных физических

тренировок на показатели когнитивного статуса пациентов, подвергшихся КШ.

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом института. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: возраст до 70 лет, мужской пол, планируемое КШ в условиях ИК. Были включены только те пациенты, у которых в дооперационном периоде не выявлялись значительные изменения центральной нервной системы (ЦНС). С целью исключения патологии ЦНС все пациенты в дооперационном периоде были осмотрены неврологом, проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. Кроме того, исключались пациенты с исходной деменцией (сумма баллов по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) менее 24, по шкале FAB (Frontal Assessment Battery) — менее 11), депрессивной симптоматикой (количество баллов по шкале Бека более 16), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выше II функционального класса (ФК) в послеоперационном периоде, клапанными пороками сердца, неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), тромбофлебитами и тромбоэмболиями в анамнезе, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями (хронической обструктивной болезнью легких, онкопатологией), злокачественными нарушениями ритма и проводимости, в том числе фибрилляцией предсердий, любыми нарушениями мозгового кровообращения и травмами головного мозга в анамнезе.

В исследование были включены 92 пациента, средний возраст которых составил $56,6 \pm 5,9$ лет. После проведения КШ больные были рандомизированы на две группы соответственно нумерации историй болезни. Пациентам 1-й группы ($n=39$) в послеоперационном периоде был проведен курс велотренировок на базе кардиологического санатория. Во 2-й группе ($n=53$) велотренировки не проводились. Велотренировки в 1-й группе начинали с 14-х суток послеоперационного периода. Каждое занятие состояло из подготовительного, основного и заключительного этапов. Тренирующая нагрузка основного периода составляла 50% от индивидуальной пороговой мощности, рассчитанной при велоэргометрии до начала тренировок с постоянной частотой педалирования 60 об./мин. Тренирующий эффект основного периода достигался увеличением экспозиции тренирующей нагрузки. В подготовительный и заключительный периоды проводилось педалирование без включения нагрузки по 5 минут. Велотренировки проводили 5-6 раз в неделю, в утренние часы, не ранее, чем через

Таблица 1

**Сравнительная клиничко-anamнестическая характеристика пациентов
в зависимости от проведения курса велотренировок ($M \pm m$)**

Показатели	Пациенты с велотренировками (n=39)	Пациенты без велотренировок (n=53)	p
Средний возраст, лет	55,5±5,33	57,2±6,21	>0,05
Образование, n (%):	28 (72%)	44 (83%)	>0,05
– Среднее	11 (28%)	9 (17%)	
– Высшее			
Длительность анамнеза ИБС, лет	4,6±0,77	4,6±0,63	>0,05
Длительность анамнеза АГ, лет	6,9±1,18	6,1±1,08	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз, n	0,97±0,11	1,0±0,12	>0,05
ФВ ЛЖ исходно, %	56,6±10,77	56,0±10,0	>0,05
ФВ ЛЖ через 1 месяц после операции, %	53,9±7,5	52,7±8,4	>0,05
Стенокардия ФК до КШ, n (%)			>0,05
I-II	26 (67%)	33 (62%)	
III	13 (33%)	20 (38%)	
ХСН ФК до операции, n (%)			>0,05
I-II	32 (82%)	42 (79%)	
III	7 (18%)	11 (21%)	
Стенозы ВСА, n (%):			>0,05
– Отсутствуют	21 (54%)	31 (59%)	
– Односторонние	13 (33%)	12 (24%)	
– Двусторонние	5 (13%)	10 (19%)	
Шкала MMSE, баллы	27,5±1,75	26,9±1,61	>0,05
Шкала Векс, баллы	2,6±0,33	2,8±0,26	>0,05
Шкала FAB, баллы	16,5±0,16	16,2±0,17	>0,05
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина, баллы	40,4±7,3	39,3±7,5	>0,05
Интраоперационные параметры			
Длительность ИК, мин	92,8±24,3	97,8±28,9	>0,05
Длительность пережатия аорты, мин	66,9±6,9	63,1±2,7	>0,05
Количество шунтов, n	2,73±0,8	2,6±0,9	>0,05
Время операции, мин	252,1±54,1	249,2±58,9	>0,05

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

2 часа после еды, в течение трех недель. Продолжительность основного периода тренировки на первом занятии составляла 5 минут, увеличивалась ежедневно на 5 минут и доходила до 30 минут. Велотренировки проводились под контролем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Максимальный прирост ЧСС составлял не более 75% от порогового значения.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клиничко-anamнестическим характеристикам, психоэмоциональному статусу, исходному уровню депрессии и личностной тревожности, оцененной по шкале Спилбергера-Ханина (табл. 1).

Все пациенты в до- и послеоперационном периодах получали базисную терапию ИБС, ХСН и АГ согласно Национальным клиническим рекомендациям (2008, 2009гг): ограничение приема поваренной соли (<1 г/сут.), соблюдение гиполипидемической диеты, прием бета-адреноблокаторов (бисопролола фумарата), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеата), дезагрегантов

(аспирина), статинов (розувастатина). По показаниям использовались антагонисты Ca^{2+} (амлодипин), нитраты (изосорбида динитрат). Осуществлялся контроль АД и ЧСС.

Всем пациентам КШ было выполнено в условиях ИК и нормотермии. Анестезия и перфузия проводились по стандартной схеме с использованием комбинированной эндотрахеальной анестезии (дипривана, севофлюрана, пропофола). По таким интраоперационным показателям, как длительность ИК, пережатия аорты и количество наложенных шунтов, группы с велотренировками и без них достоверно не различались (табл. 1). Во время операции осуществлялся инвазивный контроль гемодинамики, мониторинг церебральной оксигенации (аппаратом “INVOX”); признаков гипоксии головного мозга не наблюдалось.

Нейропсихологическое обследование. Для оценки показателей когнитивного статуса использовался программно-аппаратный комплекс “Status PF”, состоящий из стандартизованных тестов [6]. Оцени-

Таблица 2

**Частота развития осложнений у пациентов на госпитальном этапе
послеоперационного периода КШ, выполненного в условиях ИК**

Осложнения	Пациенты с велотренировками (n=39)	Пациенты без велотренировок (n=53)	P
Отсутствуют, n (%)	15 (38,5%)	26 (49%)	0,31
Нестабильная стенокардия, n (%)	0	0	
Пароксизм ФП, n (%)	1 (2,6%)	0	0,25
Другие нарушения ритма, n (%)	0	0	
Пневмония, n (%)	1 (2,6%)	0	0,25
Нарастание ХСН, n (%)	2 (5,1%)	5 (9,4%)	0,40
Кровотечение, n (%)	2 (5,1%)	0	0,1
Диастаз послеоперационного рубца, n (%)	1 (2,6%)	0	0,25
Перикардит, n (%)	4 (10,2%)	2 (3,7%)	0,23
Длительная инотропная поддержка, n (%)	0	1 (1,8%)	0,37
Гидроперикард, гидроторакс, n (%)	13 (33,3%)	18 (33,9%)	0,82
Пневмоторакс, n (%)	0	1 (1,8%)	0,37
Инфаркт миокарда, n (%)	0	1 (1,8%)	0,37
ОНМК, n (%)	0	0	

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий.

вались следующие параметры нейродинамики: скорость сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП) и работоспособности головного мозга (РГМ). Обследование проводилось в изолированном, хорошо проветриваемом помещении в первой половине дня. Общая продолжительность тестирования составляла не более 30 минут. Таким образом, сводилось к минимуму воздействие утомления на когнитивные функции. Нейродинамический статус оценивался за 3-5 дней до КШ, через 7-10 суток и через 1 месяц после КШ.

Статистический анализ. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета программ “Statistica 8.0”. Полученные данные были проанализированы на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Распределение данных отличалось от нормального, в связи с чем для анализа клинико-anamnestических и нейropsychологических показателей были использованы непараметрические критерии (χ^2 и критерии Манна-Уитни и Фридмана).

Результаты

При анализе показателей нейropsychологического статуса в дооперационном периоде, а также на 7-10-е сутки послеоперационного периода значимых различий между группами не выявлено.

На госпитальном этапе послеоперационного периода у пациентов наблюдались осложнения. Однако по частоте возникновения послеоперационных осложнений группы были сопоставимы. Среди осложнений наиболее часто встречались гидроперикард и гидроторакс у пациентов в группе с велотрени-

ровками и без них — 23% и 28% соответственно. Частота развития таких осложнений, как нарушения ритма, кровотечение, нарастание сердечной недостаточности, не превышала 8% в обеих группах (табл. 2). Развития очаговой неврологической симптоматики в исследуемых группах отмечено не было. В обеих группах наблюдалось небольшое снижение сократительной функции миокарда, межгрупповых различий не выявлено; ФВ через месяц после КШ составила $53,9 \pm 7,5\%$ и $52,7 \pm 8,4\%$ в группах с велотренировками и без них соответственно ($p > 0,05$).

На 7-10-е сутки послеоперационного периода и через месяц после КШ в группе с велотренировками наблюдалось ускорение сенсомоторных реакций при выполнении нейродинамических тестов СЗМР ($p=0,0007$), УФП ($p=0,02$) и РГМ ($p=0,003$) по сравнению с дооперационными показателями. В группе пациентов без велотренировок также наблюдалось ускорение сенсомоторных реакций на 7-10-е сутки после операции по сравнению с дооперационными показателями, однако через 1 месяц после КШ выявлено снижение скорости реакции в тесте СЗМР ($p=0,0001$), УФП ($p=0,01$) и РГМ ($p=0,02$). У пациентов без велотренировок регистрировалась значимо более низкая скорость реакции в тесте СЗМР ($p=0,03$), УФП ($p=0,04$) по сравнению с пациентами, прошедшими курс велотренировок, тогда как по тесту РГМ значимых межгрупповых различий не наблюдалось (рис. 1).

При анализе динамики количества совершенных ошибок при выполнении нейродинамических тестов выявлено, что в группе пациентов с велотренировками наблюдалось их увеличение на 7-10-е сутки после КШ с последующим возвращением через

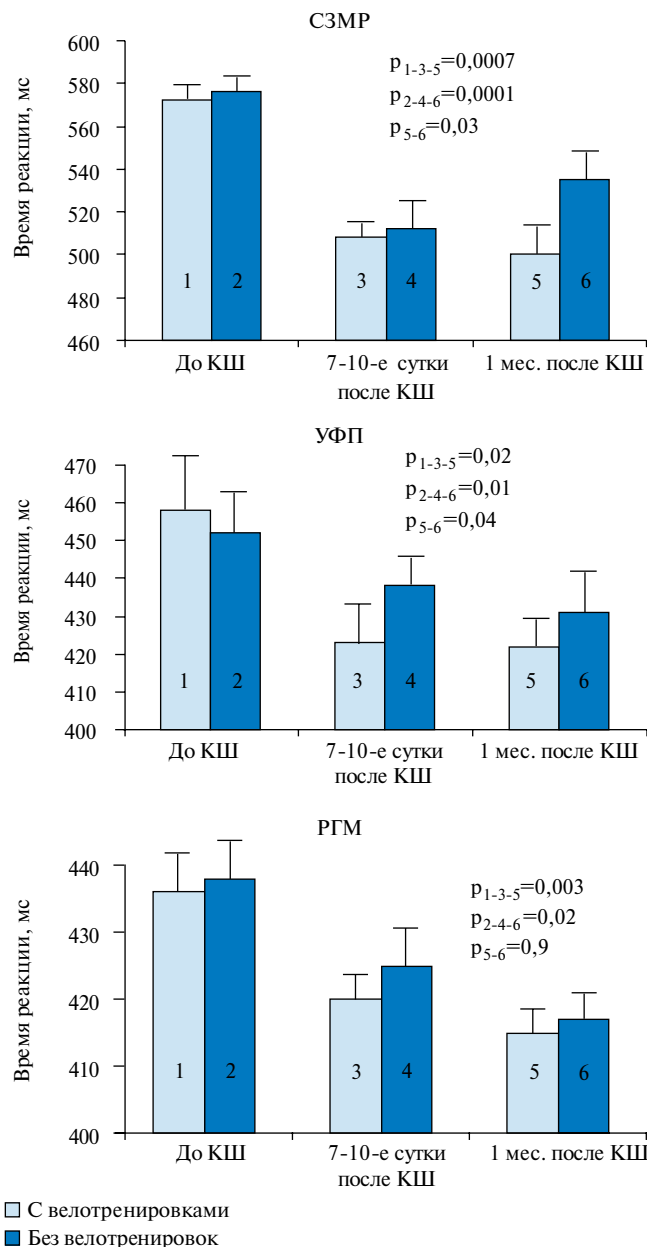


Рис. 1. Динамика нейродинамических показателей у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от проведения велотренировок.

1 месяц к дооперационным значениям — в тесте УФП ($p=0,04$), однако в группе пациентов без велотренировок наблюдалось увеличение количества ошибок в тесте УФП не только на 7-10-е сутки, но и через 1 месяц после КШ по сравнению с дооперационными показателями ($p=0,043$). Подобные различия динамики отмечались и при выполнении теста РГМ ($p=0,03$ и $p=0,001$, соответственно). Через 1 месяц пациенты без велотренировок совершали большее количество ошибок при выполнении вышеописанных тестов по сравнению с пациентами с велотренировками, однако данные различия были незначимы (рис. 2).

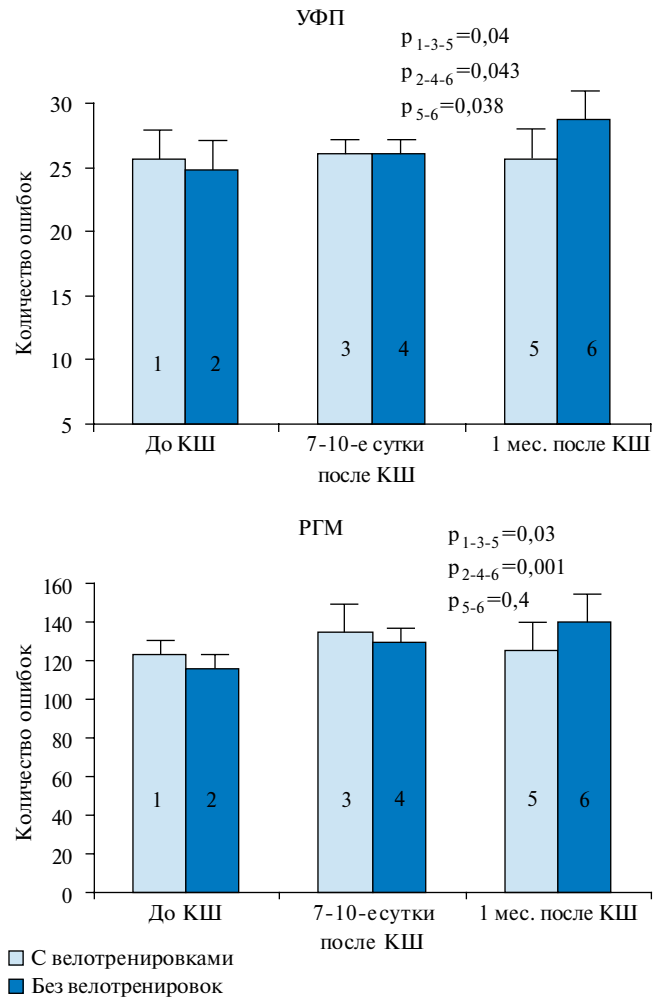


Рис. 2. Динамика количества ошибок при выполнении нейродинамических тестов у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от проведения велотренировок.

При проведении сравнительного анализа количества пропущенных сигналов при выполнении нейродинамических тестов выявлено, что у пациентов с велотренировками на 7-10-е сутки после операции наблюдалось уменьшение их количества с последующим их снижением через 1 месяц в тестах УФП ($p=0,002$) и РГМ ($p=0,035$). У пациентов без велотренировок через 1 месяц после КШ наблюдалось увеличение количества пропущенных сигналов, по сравнению с показателями на 7-10-е сутки в тесте УФП ($p=0,003$) и РГМ ($p=0,035$). Через 1 месяц после КШ количество пропущенных знаков у пациентов без велотренировок было больше по сравнению с пациентами с велотренировками при выполнении теста УФП ($p=0,04$) и РГМ ($p=0,02$) (рис. 3).

Таким образом, у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдалось увеличение скорости реакции в нейродинамических тестах, а также увеличение количества ошибок и пропущенных сигналов при их выполнении. В динамике через 1 месяц

после КШ группа пациентов, прошедших курс велотренировок, продемонстрировала увеличение скорости сенсомоторных реакций и снижение числа пропущенных сигналов в нейродинамических тестах, а также снижение количества ошибок по сравнению с дооперационным уровнем. Группа пациентов без велотренировок через 1 месяц после КШ также показала увеличение скорости сенсомоторных реакций, однако в меньшей степени, чем пациенты с велотренировками; было увеличено количество ошибок и пропущенных сигналов по сравнению с показателями дооперационного и раннего послеоперационного периодов.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что у всех пациентов с ИБС, подвергшихся КШ, в раннем послеоперационном периоде наблюдается ухудшение нейродинамических показателей — ускорение сенсомоторных реакций, увеличение количества ошибок и пропущенных сигналов при их выполнении. На первый взгляд, уменьшение времени сенсомоторных реакций можно расценить как улучшение когнитивных функций у пациентов после КШ, однако увеличение количества ошибок при их выполнении, вероятно, свидетельствует о снижении функции контроля за выполнением заданий, что может быть проявлением когнитивных нарушений [7]. Через 1 месяц после КШ выявлены различия в динамике нейропсихологического статуса пациентов в зависимости от наличия курса велотренировок в послеоперационном периоде. Пациенты, которые прошли курс велотренировок, продемонстрировали улучшение или восстановление показателей нейропсихологических тестов, тогда как у пациентов без велотренировок наблюдалось ухудшение нейродинамических показателей. Ухудшение нейропсихологических показателей в послеоперационном периоде КШ продемонстрировано и другими авторами [2, 3, 5]. Однако исследований, в которых проводилась оценка влияния ранних аэробных физических тренировок на когнитивные функции у данной категории пациентов, недостаточно.

На сегодняшний день в ряде исследований продемонстрировано благотворное влияние физических тренировок на познавательную деятельность человека. Получены доказательства положительного влияния длительности велотренировок, а также их интенсивности на процесс обучения и память у здоровых лиц. Langlois F, et al. описали улучшение когнитивной функции среди пациентов пожилого возраста на фоне трехмесячного курса физических тренировок [8]. В экспериментах показано, что физические аэробные упражнения способствуют снижению функционального дефицита, связанного с когнитивным старением, тем самым повышая устойчивость головного мозга к старению [9].

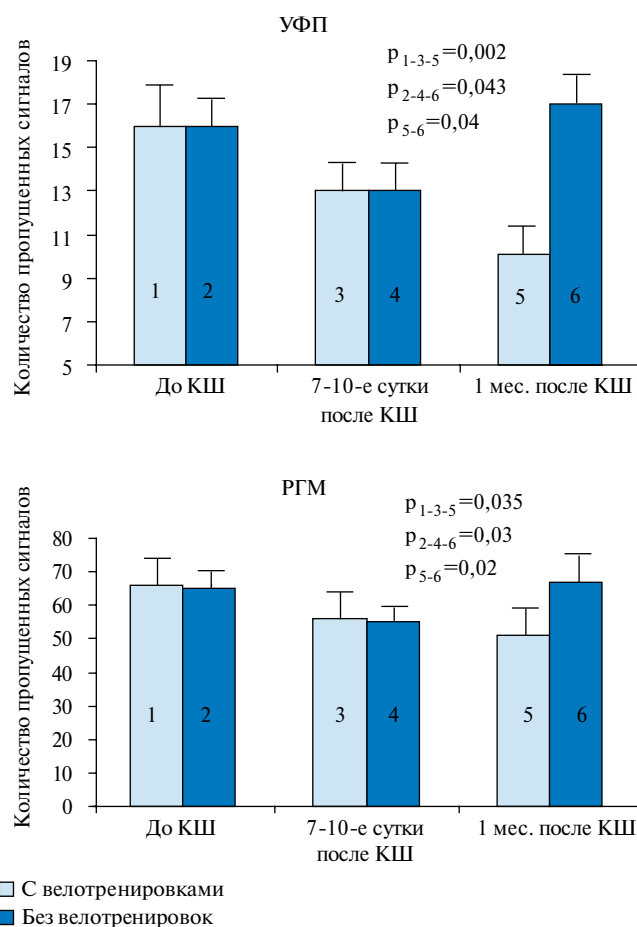


Рис. 3. Динамика количества пропущенных сигналов при выполнении нейродинамических тестов у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от проведения велотренировок в послеоперационном периоде.

Известно, что влияние физических тренировок на больных с сердечно-сосудистой патологией носит многоплановый характер [10]. Метаанализ исследований показал, что применение длительных тренировок у больных ИБС снижает риск кардиальной смертности на 20-25%, хотя при этом не обнаружено достоверного уменьшения числа инфарктов миокарда [11]. В исследовании наших коллег, выполненном у пациентов, перенесших КШ, показано, что ранние физические тренировки, выполненные на санаторном этапе реабилитации, положительно влияют на показатели внутрисердечной гемодинамики. Доказано, что велотренировки оптимизируют физическую активность и способствуют более быстрой адаптации оперированных больных к физическим и бытовым нагрузкам по сравнению с другими методами лечебной физкультуры [10].

Известно, что под воздействием физических упражнений нормализуется состояние основных нервных процессов — повышается возбудимость при усилении процессов торможения, развиваются тормозные реакции при патологически выраженной

повышенной возбудимости. Снижение количества ошибок и пропущенных сигналов в нейродинамических тестах в группе пациентов с велотренировками, полученные в настоящем исследовании, вероятно, связано именно с тем, что аэробные нагрузки способствуют нормализации вышеописанных процессов. Однако на сегодняшний день не до конца изучены и понятны биохимические механизмы, посредством которых могут быть реализованы благотворные эффекты физических аэробных нагрузок на высшие корковые функции как у здоровых людей, так и у больных ИБС. В последнее время появились данные исследований, свидетельствующие о том, что физические тренировки способствуют усилению нейрогенеза за счет повышения выработки трофических факторов. Так, Ruscheweyh R, et al. показали, что физические тренировки оказывают положительное влияние на память, сопровождающееся увеличением объема серого вещества в префронтальной и поясной коре и уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) [12]. В исследовании Seifert T, et al. (2010) продемонстрировано повышение уровня BDNF в яремной вене у добровольцев после 3-х — месячного курса физических тренировок по сравнению с лицами, ведущих малоподвижный образ жизни [13]. Помимо этого в настоящее время ряд исследователей одной из причин развития когнитивных нарушений

считают эндотелиальную дисфункцию [14]. Коррекция дисфункции эндотелия, как основного патогенетического звена сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой важнейшую задачу в терапии пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда [15]. Физические аэробные тренировки обладают корригирующим действием на функцию эндотелия посредством системы модуляции оксида азота и оксидативного стресса, увеличивая цереброваскулярный резерв [14, 15]. В связи с вышесказанным применение такого доступного метода немедикаментозной терапии, как аэробные физические тренировки, является перспективным. Можно предположить, что за счет реализации именно этих механизмов происходит восстановление и даже улучшение нейродинамических показателей пациентов после КШ, выполненного в условиях ИК.

Заключение

Данные, полученные в исследовании, показывают, что трехнедельный курс ранних аэробных физических тренировок после КШ, выполненного в условиях ИК, улучшает нейродинамические показатели пациентов, что позволяет рассматривать эти тренировки как перспективный метод реабилитации и профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции.

Литература

1. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011; 124: 652-735.
2. Shrajder NI, Shvajbakova VL, Lihvancev VV, et al. Neurological complications of coronary artery bypass grafting. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2012; 3: 76-81. Russian (Шрайдер Н.И., Шайбакова В.Л., Лихванцев В.В. и др. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 3: 76-81).
3. Bokerija LA, Goluhova E3, Polunina AG, et al. Cognitive impairment in cardiac patients: neurological correlates, approaches to diagnosis and clinical significance. *Creative cardiology*. 2007; 1-2: 231-40. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г. и др. Когнитивные нарушения у кардиохирургических больных: неврологические корреляты, подходы к диагностике и клиническое значение. *Креативная кардиология*. 2007; 1-2: 231-40).
4. Stygall J, Newman SP, Fitzgerald G, et al. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychology*. 2003; 22 (6): 579-86.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. Heart J*. 2012; 33: 1635-701.
6. Ivanov VI, Litvinova NA, Berezina MG. Automated complex for assessment of individual, typological characteristics and functional state of the human body "STATUS PF". *Valeologija*. 2004; 4: 70-3. Russian (Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека "СТАТУС ПФ". *Валеология*. 2004; 4: 70-3).
7. Jahno NN, Damulin IV, Zaharov VV. *Discirculatory encephalopathy*. M.: Medicina; 2005. Russian (Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. *Дисциркуляторная энцефалопатия*. М.: Медицина; 2005).
8. Langlois F, Vu TT, Chassé K, et al. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci*. 2013; 68(3): 400-4.
9. Snigdha S, de Rivera C, Milgram NW, et al. Exercise enhances memory consolidation in the aging brain. *Front. Aging. Neurosci*. 2014; 6:3. Available at: <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnagi.2014.00003>.
10. Pomeschkina SA, Krikunova ZP, Borovik IV, et al. The efficiency of early physical therapy in rehabilitation of patients after coronary artery bypass grafting. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 110 (3): 37-40. Russian (Помешкина С.А., Крикунова З.П., Боровик И.В. и др. Эффективность ранней физической реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 110 (3): 37-40).
11. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Metaanalysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann. Intern. Med*. 2005; 143 (9): 659-72.
12. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol. Aging*. 2011; 32 (7): 1304-19.
13. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol*. 2010;298(2):R372-7. Available at: <http://ajpregu.physiology.org/content/298/2/R372>.
14. Davenport MH, Hogan DB, Eskes GA, et al. Cerebrovascular reserve: the link between fitness and cognitive function? *Exerc. Sport Sci. Rev*. 2012; 40(3): 153-8.
15. Beck EB, Erbs S, Möbius-Winkler S, et al. Exercise training restores the endothelial response to vascular growth factor in patients with stable coronary artery disease. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2012; 19(3): 412-8.

ГЛОБАЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ПРОДОЛЬНОМ НАПРАВЛЕНИИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Павлюкова Е. Н., Гладких Н. Н., Баев А. Е., Карпов Р. С.

Цель. Оценить глобальную деформацию левого желудочка (ЛЖ) в продольном направлении после стентирования коронарных артерий (КА) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Включено 50 больных стабильной ИБС (35 мужчин, 15 женщин, возраст — $59,3 \pm 6,89$ лет). По показаниям всем пациентам проведено стентирование КА. Syntax Score не превышал 22 усл. ед. ($11,78 \pm 6,77$ усл. ед.). До и в течение первой недели после стентирования КА всем пациентам выполнена стандартная эхокардиография (ЭхоКГ), оценена глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain-GLS_{LV}) с использованием опции "AFI". Всем пациентам проводилась количественная оценка тропонина I и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) до вмешательства, через 6 ч и 24 ч после стентирования.

Результаты. До стентирования КА у 21 пациента отмечалась GLS_{LV} в пределах нормы ($-18,0\%$ и менее), у 29 больных наблюдалось снижение GLS_{LV} (более -18%). После стентирования КА выявлены пациенты с улучшением GLS_{LV} ($n=28$) и с ухудшением GLS_{LV} ($n=22$). В раннем послеоперационном периоде не наблюдалось клинически значимых осложнений, электрокардиографических изменений, усугубления нарушений локальной сократимости. В группе ухудшения GLS_{LV} обнаружено повышение уровней тропонина I и КФК МВ через 6 ч и 24 ч после стентирования, не превышающее пороговое значение для острого коронарного синдрома (ОКС).

Заключение. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА наблюдалось у 44% больных стабильной ИБС. Отрицательная динамика GLS_{LV} ассоциирована с повышением уровней тропонина I, КФК МВ через 6 ч и 24 ч после стентирования КА, не превышающим пороговое значение для ОКС. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ и повышение уровня тропонина I, вероятно, обусловлены эмболией микрососудистого русла во время проведения стентирования КА. Повреждение миокарда во время стентирования КА обуславливает дальнейшее снижение деформации у пациентов с исходно сниженной деформацией.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-37-42>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, глобальная деформация левого желудочка, стентирование коронарных артерий, тропонин I.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Павлюкова Е. Н.* — профессор, в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Гладких Н. Н. — очный аспирант отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Баев А. Е. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Карпов Р. С. — академик РАН, руководитель отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца.

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

GLS_{LV} — Global Longitudinal Strain, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КФК МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 02.10.2015

Рецензия получена 06.12.2015

Принята к публикации 14.12.2015

GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN OF THE LEFT VENTRICLE AFTER CORONARY STENTING IN STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

Pavlyukova E. N., Gladkikh N. N., Baev A. E., Karpov R. S.

Aim. To evaluate the global longitudinal strain of the left ventricle (LV) after coronary stenting (CS) in patients with stable ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. Totally, 50 IHD patients included (35 men, 15 women, age $59,3 \pm 6,89$ y.). All had indications for CS. Syntax Score was not higher than 22 units ($11,78 \pm 6,77$ units). Before and during the first week after CS all patients underwent standard echocardiography (EchoCG), where the Global Longitudinal Strain-GLS_{LV} was assessed with "AFI" option. All patients also got quantitative measurement of troponin I and MB-creatin kinase (CK-MB) before intervention, in 6 hours and in 24 hours after stenting.

Results. Before CS, in 21 patient there was normal GLS_{LV} ($-18,0\%$ and less), in 29 GLS_{LV} decreased (more than -18%). After stenting the patients with improvement of GLS_{LV} were marked ($n=28$) and with worsening of GLS_{LV} ($n=22$). During early post-operation period there were no any clinically significant complications, electrocardiographic changes, worsenings of local contractility. In worsening of GLS_{LV} group there was increase of troponin I and CK MB in 6 hours and in 24 hours after stenting, not more than threshold value of acute coronary syndrome (ACS).

Conclusion. Worsening of global longitudinal strain of the LV after CA stenting was found in 44% of stable IHD patients. Negative dynamics of GLS_{LV} was associated with an increase of troponin I, CK-MB levels in 6 and 24 hours after CS not higher significant for ACS level. Worsening of global strain of the LV and increase of troponin, probably, can be explained by embolism of microcirculatory pool during CA stenting. Damage of myocardium during stenting further determines the decrease of the strain in patients with such increase at the baseline.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-37-42>

Key words: ischemic heart disease, global longitudinal strain of the left ventricle, coronary stenting, troponin I.

RI Cardiology, Tomsk, Russia.

В настоящее время чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является одной из самых распространенных лечебных стратегий при ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Использование в лечении стенозирующего коронарного атеросклероза стентов с лекарственным покрытием на фоне активной антиагрегантной/антикоагулянтной и липидснижающей терапии [2] привело к существенному снижению развития неоинтимальной пролиферации и внутривентрикулярного рестеноза. Клинически, как правило, эффективность эндоваскулярной реваскуляризации оценивают по частоте приступов стенокардии, величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), приросту величины коронарного вазодилатационного резерва, частоте повторных госпитализаций [3]. Однако отдаленные результаты коронарного стентирования не всегда идеальны [4], что, в свою очередь, ведет к поиску новых критериев оценки эффективности ЧКВ.

Внедрение в клиническую практику технологии “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) позволило оценить деформацию каждого сегмента ЛЖ, а также глобальную деформацию ЛЖ. Известно, что исследование деформации ЛЖ имеет преимущества по сравнению с полуколичественным анализом локальной сократимости, не зависит от эффекта привязи соседних сегментов, смещения сердца во время сердечного цикла [5]. Ранее было установлено, что по сегментам со сниженными пиковыми значениями деформации в продольном направлении можно судить о поражении коронарной артерии (КА) [6–8]. Однако динамика деформации ЛЖ после стентирования КА остается недостаточно изученной.

В связи с вышесказанным целью исследования стала оценка глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА у больных стабильной ИБС.

Материал и методы

Анализ проведен у 50 пациентов со стабильной ИБС в возрасте от 39 до 69 лет, которым было выполнено ЧКВ со стентированием КА. Клиническая характеристика приведена в таблице 1. Критериями исключения из анализа служили острый период инфаркта миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, ФВ ЛЖ менее 55%, атриовентрикулярная и/или полная блокада правой и/или левой ножки пучка Гиса, перенесенное аортокоронарное шунтирование, ранее выполненное стентирование КА, врожденные пороки сердца, тяжелая клапанная патология, хроническая обструктивная болезнь легких. У всех пациентов, включенных в данное исследование, регистрировался синусовый ритм, и ФВ ЛЖ была более 55%. По результатам коронарной ангиографии было выявлено изолированное поражение передней нисходящей артерии (ПНА) у 17 больных, правой коронар-

ной артерии (ПКА) — у 16, огибающей артерии — у 7 пациентов. У 10 больных выявлены стенозы двух артерий. Показанием для реваскуляризации миокарда послужило наличие гемодинамически значимого стеноза КА (50% и более — для ствола левой КА, 75% и более — для других КА) в сочетании с доказанной ишемией миокарда в зоне кровоснабжения стенозированной артерии. У всех пациентов был рассчитан Syntax Score, который не превышал 22 усл. ед. ($11,78 \pm 6,77$) [9]. Всем больным были установлены стенты с лекарственным покрытием. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, которая включала статины, двойную дезагрегантную терапию, β -адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне двух и четырех камер и по длинной оси ЛЖ) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S (1,5–4,6 МГц).

Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain — GLS_{LV}) оценена с использованием технологии “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) и опции “AFI” из апикальной позиции на уровне двух, четырех камер и по длинной оси ЛЖ. Расчет глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении производился автоматически или по формуле $(GLS_{2C} + GLS_{4C} + GLS_{5C})/3$. Кроме того, оценивали деформацию в каждом из 17 сегментов ЛЖ. Стандартная ЭхоКГ и деформация в продольном направлении были оценены до и в течение первых 7 дней после проведения ЧКВ.

До стентирования, через 6 ч и 24 ч после стентирования КА количественно были определены уровни тропонина I и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) с использованием иммунохемилюминесцентного метода (ACCESS). Пороговое значение тропонина I для острого коронарного синдрома (ОКС) составляло 0,5 нг/мл и выше, КФК МВ — 25 ед./мл и выше.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии (г. Томск). До включения в исследование у всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение коронарной ангиографии со стентированием КА и ультразвукового исследования сердца. Лучевая нагрузка при проведении рентгеноэндоваскулярного лечения не превышала допустимых значений и составила от 1,92 до 2,9 мЗв.

Проверка гипотезы о гауссовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лил-

Таблица 1

Клинические данные и эхокардиографические показатели пациентов с ИБС до ЧКВ

Показатели	M±SD	Me	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Возраст, г	59,3±6,89	59,00	56,00	64,00
Половое соотношение: м:ж	35/15			
АГ, п	45			
САД, мм рт.ст.	131,00±10,49	130,00	120,00	140,00
ДАД, мм рт.ст.	79,26±6,77	80,00	75,00	80,00
Постинфарктный кардиосклероз, п	25			
Сахарный диабет, п	17			
Нарушение толерантности к углеводам, п	12			
Общий холестерин, ммоль/л	5,00±1,43	5,08	3,88	5,89
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,29±1,33	3,18	2,52	4,44
ЭхоКГ показатели:				
КДО, мл	110,00±32,14	111,00	97,00	128,00
КСО, мл	36,7±21,33	32,00	23,00	48,00
ФВ ЛЖ, %	68,90±10,59	71,00	65,00	75,00
Нарушение локальной сократимости, усл. ед.	1,12±0,21	1,00	1,00	1,19
E _{mitr} , см/с	57,06±13,97	55,00	47,00	65,00
A _{mitr} , см/с	69,15±12,73	68,00	60,00	75,00
E/A _{mitr} , усл. ед.	0,83±0,22	0,80	0,67	1,00
E _m , см/с	8,29±2,37	9,00	7,50	10,00
E _{mitr} /E _m , усл. ед.	8,03±5,57	7,20	5,20	8,75
ЛП, мл	25,99±7,60	26,80	20,12	29,12
Пораженные КА				
– ПНА	17			
– ПКА	16			
– ОА	7			
– 2 сосуда	10			
Тип кровоснабжения, п				
правый	37			
левый	7			
смешанный	6			
Syntax score, усл. ед.	11,78±6,77	11,00	6,00	15,00

Сокращения: М — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение, АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛП — левое предсердие, КА — коронарные артерии, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, E_{mitr} — пик скорости трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, см/с, A_{mitr} — пик скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий, см/с, E_m — пик скорости движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в раннюю диастолу, см/с.

лиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) отвергала эту гипотезу, поэтому были выполнены тесты Манна-Уитни (Manna-Whitney U) и Вилкоксона (Wilcoxon). Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости р принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде M±SD (где М — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение), медианы и нижней и верхней квартилей.

Результаты

До проведения стентирования КА глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в преде-

лах нормы (–18,0% и менее) наблюдалась у 21 (42%) из 50 пациентов, а снижение глобальной деформации ЛЖ (более –18%) было выявлено у 29 (58%) больных. Следует отметить, что больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении не отличались от пациентов с нормальными значениями глобальной деформации по возрасту, показателям липидного спектра, уровню глюкозы сыворотки крови, величинам конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объемов (КДО) и ФВ ЛЖ, а также по значению Syntax Score. Кроме того, частота встречаемости пациентов с перенесенным ИМ, сахарным диабетом 2-го типа, нарушением толерантности к углеводам, поражением ПКА или ПНА не различалась между больными обеих подгрупп.

Таблица 2

**Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении
у пациентов до и после стентирования коронарных артерий**

GLS _{LV}	Mean ± SD	Me	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Положительная динамика глобальной деформации ЛЖ после ЧКВ				
до ЧКВ	-17,61±3,35	-18,10	-20,37	-14,80
после ЧКВ	-18,73±2,61*	-18,95	-20,70	-18,25
Отрицательная динамика после ЧКВ				
до ЧКВ	-15,79±3,65	-16,85	-18,15	-12,90
после ЧКВ	-13,42±3,18** [#]	-14,20	-16,25	-11,10

Примечание: * — $p < 0,03$ по сравнению с периодом до ЧКВ, ** — $p < 0,01$ по сравнению с периодом до ЧКВ, [#] — $p < 0,01$.

Сокращения: М — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение, GLS_{LV} — глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

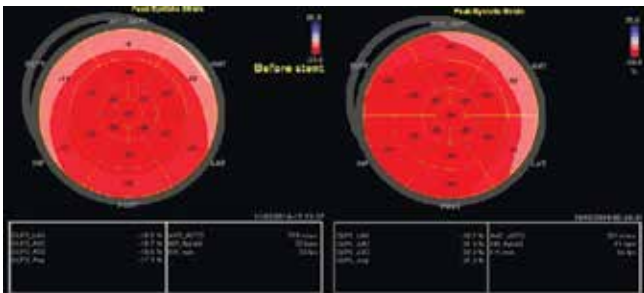


Рис. 1. Клинический пример. Положительная динамика GLS_{LV} после стентирования обгибающей артерии у пациента 59 лет. До ЧКВ GLS_{LV} = -17,1%, после ЧКВ GLS_{LV} = -21%.

Сокращения: GLS_{LV} — глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

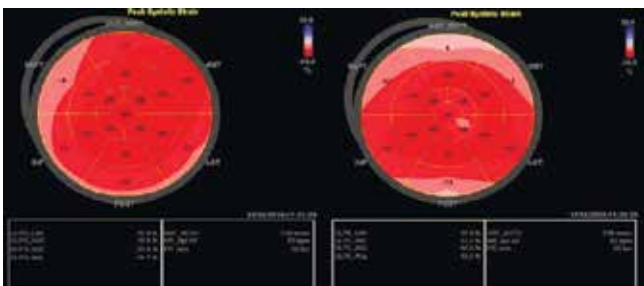


Рис. 2. Клинический пример. Отрицательная динамика GLS_{LV} после стентирования правой коронарной артерии у пациента 57 лет. До ЧКВ GLS_{LV} = -18,2%, после ЧКВ GLS_{LV} = -13,5%.

Сокращения: GLS_{LV} — глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

После стентирования КА у пациентов с исходно нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ было выявлено снижение таковой у 6 (28,57%) из 21 пациента (табл. 2). У остальных 15 пациентов этой подгруппы глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении не изменилась. Необходимо отметить, что подгруппы с различной динамикой глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении не различались по полу, показателям липидного спектра, значениям Syntax Score, исходным показате-

лям КДО, КСО, ФВ ЛЖ, наличию сахарного диабета 2-го типа, нарушению толерантности к углеводам, перенесенному ИМ, поражению ПКА или ПНА.

У больных со сниженными значениями глобальной деформации ЛЖ до стентирования КА положительная динамика деформации ЛЖ наблюдалась у 13 (44,83%) из 29 пациентов, а отрицательная — у 16 (55,17%) человек. В качестве доказательства вышесказанного, на рисунках 1, 2 представлены клинические примеры динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА. В группе с исходно сниженной глобальной деформацией ЛЖ пациенты с ухудшением глобальной деформации ЛЖ после ЧКВ были старше ($62,94 \pm 6,07$ лет; $Me = 64,00$ лет) по сравнению с больными с улучшением деформации ЛЖ ($56,23 \pm 8,96$ лет; $Me = 57,00$ лет; $Z_{adj} = -2,17$; $p = 0,02$). Пациенты с положительной и отрицательной динамикой деформации ЛЖ не различались по функциональному классу стенокардии, наличию артериальной гипертензии, нарушению толерантности к углеводам, показателям липидного спектра крови, уровню глюкозы натощак, а также по величинам КДО, КСО и ФВ ЛЖ и значению Syntax Score. Не было выявлено взаимосвязей динамики глобальной деформации ЛЖ с количеством установленных стентов и их моделями. В раннем периоде после ЧКВ у пациентов как с ухудшением, так и с улучшением глобальной деформации ЛЖ, не наблюдалось появления стенокардии, отрицательной динамики на электрокардиограмме, появления или усугубления нарушений локальной сократимости, а также не проводилось изменений медикаментозной терапии.

У пациентов с ухудшением глобальной деформации ЛЖ, независимо от ее значений до ЧКВ, после стентирования КА было обнаружено повышение уровней тропонина I и КФК МВ через 6 ч и 24 ч (рис. 3), которые не превышали пороговое значение для ОКС. У больных с улучшением глобальной деформации ЛЖ значимой динамики уровня кардиоспецифических ферментов выявлено не было.

Обсуждение

Согласно рекомендациям ESC/EACTS [9], ЧКВ показано больным стабильной ИБС со значением Syntax Score менее 22 усл. ед. В нашем исследовании показатель Syntax Score составил $11,78 \pm 6,77$ усл. ед. Нами впервые были получены данные о динамике глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА у больных стабильной ИБС. Обращает на себя внимание тот факт, что отрицательная и положительная динамика глобальной деформации ЛЖ наблюдалась у пациентов как с исходно сниженными, так и с исходно нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ. При этом клинических изменений в состоянии пациентов как с улучшением, так и с ухудшением деформации, не наблюдалось. Среди пациентов после ЧКВ ни в одном случае не было зафиксировано появления или учащения приступов стенокардии, не было зарегистрировано депрессии сегмента ST или инверсии зубца T, нарушений ритма и проводимости сердца на электрокардиограмме, появления или усугубления нарушений локальной сократимости, снижения ФВ ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ, ни в одном случае не отмечалось изменения стандартной медикаментозной терапии. Аналогичные результаты были получены в исследовании Impact of thrombectomy with EXPort catheter in Infarct Related Artery on procedural and clinical outcome in patients with Acute Myocardial Infarction (EXPIRATrial) у пациентов с острым ИМ. При проведении стентирования КА у части пациентов (33%) наблюдалось снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении при отсутствии клинических и эхокардиографических изменений [10]. Следует отметить, что в нашем исследовании повышение уровня кардиоспецифических ферментов, тропонина I, КФК МВ, не превышающее пороговое значение для ОКС, наблюдалось у больных с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА. Мы полагаем, что ухудшение деформации ЛЖ обусловлено микрососудистой эмболией и, следовательно, повреждением миокарда. Подобная гипотеза была высказана Cimino S, et al., которые наблюдали снижение глобальной деформации ЛЖ после стентирования КА у больных острым ИМ [10]. Согласно данным, представленным в этой публикации, глобальная деформация ЛЖ была значимо ниже ($-11,00 \pm 1,40\%$ vs $-18,00 \pm 2,00\%$; $p < 0,001$) у больных с микрососудистой обструкцией, обусловленной реваскуляризацией миокарда. Предположение о возникновении микрососудистой эмболии при стентировании КА высказано Higuchi Yo, et al. [11]. По данным Joise E, et al., снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении менее 14,9% является предиктором постинфарктного ремоделирования ЛЖ [12]. Кроме того, снижение глобальной деформации

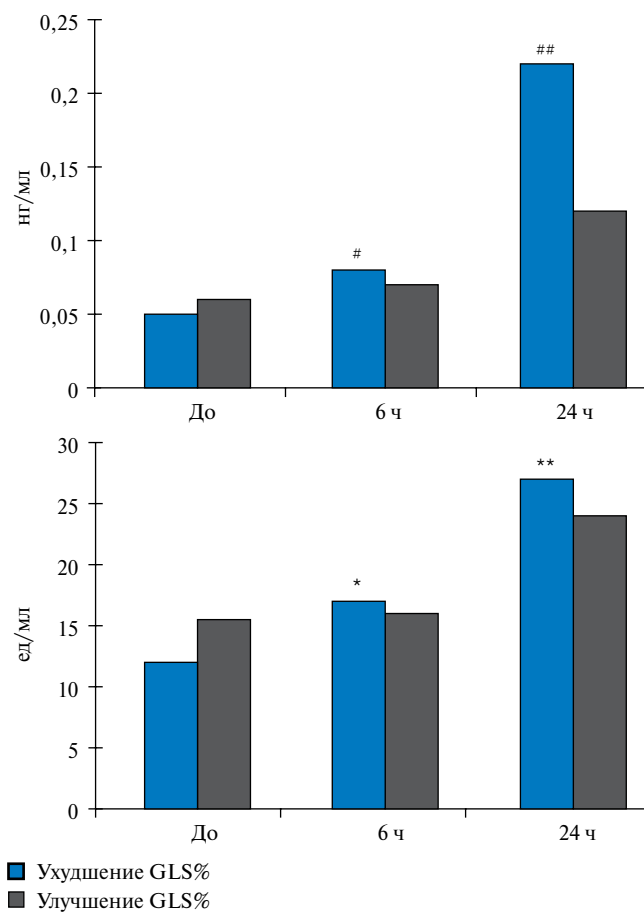


Рис. 3. Динамика уровней тропонина I (слева) и КФК МВ (справа) после стентирования коронарных артерий.

Примечание: * — $p=0,04$ по сравнению с периодом до ЧКВ, ** — $p=0,01$ по сравнению с периодом до ЧКВ, # — $p=0,01$ по сравнению с периодом до ЧКВ, ## — $p=0,01$ по сравнению с периодом до ЧКВ.

Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GLS% — глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении.

ЛЖ менее 14% ассоциировано с увеличением смертности от всех причин и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [13].

Следует отметить, что прогностическое значение ухудшения глобальной деформации ЛЖ после ЧКВ у больных стабильной ИБС пока неизвестно.

Таким образом, ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после выполнения ЧКВ наблюдалось у 44% больных стабильной ИБС. Отрицательная динамика деформации ЛЖ в продольном направлении ассоциирована с повышением уровней тропонина I, КФК МВ через 6 ч и 24 ч после стентирования КА, не превышающим пороговое значение для ОКС. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ и повышение уровня кардиоспецифических ферментов, вероятно, обусловлены эмболией микрососудистого русла во время проведения стентирования КА. Повреждение миокарда во время стентирования КА обуславливает дальнейшее снижение деформации у пациентов с исходно сниженной деформацией ЛЖ.

Литература

1. Stefanini G, Holmes D. Drug-eluting coronary-artery stents. N. Engl J. Med. 2013; 368 (3): 254-65.
2. Serruys P, Kutryk M. Coronary-artery stents. N. Engl J. Med. 2006; 354: 483-95.
3. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. Circulation 2011; 124: e574-e651.
4. Otsuka F, Nakano M, Kolodgie FD, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. In: Price MJ Coronary stenting: a companion to topol's textbook of interventional cardiology. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 59-70.
5. Urheim S, Edvardsen T, Angelsen B, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. Circulation 2000; 102 (11): 58-64.
6. Pavlyukova EN, Yegorova VYu. Analysis of myocardial deformation in the Strain and Strain Rate regimens during stress-echocardiography in dependence on coronary artery stenosis grade. Siberian medical journal 2008; 8: 7-11. Russian (Е.Н. Павлюкова, В.Ю. Егорова. Анализ деформации миокарда в режиме strain и Strain Rate при стресс-эхокардиографии с добутиамином в зависимости от степени стеноза коронарных артерий. Сибирский медицинский журнал 2008; 6: 7-11).
7. Choi JO, Cho SW, Song YB, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. European J. Echocardiogr. 2009; 10 (5): 695-701.
8. Tsai W-Ch, Liu Y-W, Huang YaYi, et al. Diagnostic value of segmental longitudinal strain by automated function imaging in coronary artery disease without left ventricular dysfunction. Journal of the American Society of Echocardiography 2010; 23 (11): 1183-9.
9. 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) Windecker S, KolhPh, Alfonso Fet al. European Heart Journal 2014; 35: 2541-619.
10. Cimino S, Agati L, Lucisano L, et al. Value of two-dimensional longitudinal strains analysis to assess the impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention on left ventricular function: a speckle tracking imaging substudy of the EXPIRA Trial. Echocardiography 2014; 31 (7): 842-7.
11. Higuchi Yo, Iwakura K, Okamura A, et al. Effect of embolic particles during coronary interventional procedures on regional wall motion in patients with stable angina pectoris. Am J Cardiol 2012; 109: 1142-7.
12. Joyce E, Hoogslag G, Leong D, et al. Association between global left ventricular longitudinal strain and left ventricular remodeling after STEMI. Journal of the American College of Cardiology 2013; 61 (10): E855-E855.
13. Erbsøll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology 2013; 61 (23): 2365-73.

Министерство здравоохранения РФ, Российская академия наук, Всемирная Федерация Сердца, Департамент здравоохранения города Москвы, Министерство здравоохранения Московской области, Российское кардиологическое общество, Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"

**V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
29-31 марта 2016г, г. Москва
ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в V Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 29-31 марта 2016г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро "Ленинский проспект".

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департа-

мента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также сайтах партнеров: www.ros cardio.ru, www.rpccardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru.

Регистрация. Регистрационные взносы для участия делегатов в работе V Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника также без оплаты. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2016г по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com.

**РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
Москва, 29-31 марта 2016г**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____	служебный, с кодом города _____
	домашний, с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:	
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет	
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере	
Дата приезда _____	Дата отъезда _____

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ВЫБОРА СТРАТЕГИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Тарасов Р. С.¹, Ганюков В. И.¹, Каган Е. С.², Барбараш О. Л.¹, Барбараш Л. С.¹

Цель. Создание модели дифференцированного выбора стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) и многососудистым поражением (МП) коронарного русла.

Материалы и методы. В исследование было включено 327 пациентов с ИМнST и МП коронарного русла, подвергающихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Больные были распределены в две группы: (1) Многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ (n=91); (2) Поэтапная реваскуляризация (ПР) (n=236). Конечными точками исследования на протяжении 12 месяцев наблюдения были значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события. Внутри каждой группы была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода и рассчитан прогностический коэффициент, позволяющий определить значимость каждого учитываемого клинико-демографического и ангиографического показателя в развитии неблагоприятного исхода.

Результаты. Наибольшей негативной прогностической значимостью для неблагоприятного исхода у пациентов, подвергающихся стратегии МС в рамках первичного ЧКВ, обладали следующие факторы: (1) наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), (2) тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX ≥ 23 балла), (4) пожилой возраст (≥ 65 лет), (5) женский пол. Тогда как в отношении ПР: (1) наличие в анамнезе инсульта, (2) ПИКС, (3) мультифокальный атеросклероз, (4) трехсосудистое поражение коронарного русла и (5) применение стентов без лекарственного покрытия.

Заключение. Учет комплекса клинико-демографических и анатомо-ангиографических факторов может способствовать улучшению результатов лечения при ИМнST посредством определения оптимальной стратегии реваскуляризации.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 43–51
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-43-51

Ключевые слова: инфаркт миокарда, первичное ЧКВ, многососудистое поражение, исходы реваскуляризации.

¹ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Кемерово; ²ФГБОУ Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия.

Тарасов Р. С.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Каган Е. С. — доцент кафедры автоматизации исследований и технической кибернетики, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор НИИ, Барбараш Л. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник НИИ.

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

ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ТС — тромбоз стента, МП — многососудистое поражение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МС — многососудистое стентирование, ПР — поэтапная реваскуляризация, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, не-ИЗА — не инфаркт-зависимая артерия, TVR — target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда), Non-TVR — non target vessel revascularization (реваскуляризация нецелевого сосуда), СЛП — стент с лекарственным покрытием.

Рукопись получена 29.09.2014

Рецензия получена 23.10.2014

Принята к публикации 30.10.2014

COMPLEX ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR PRECISE CHOICE OF REVASCULARIZATION STRATEGY IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND MULTIVESSEL CORONARY DISEASE

Tarasov R. S.¹, Ganyukov V. I.¹, Kagan E. S.², Barbarash O. L.¹, Barbarash L. S.¹

Aim. Invention of the model of differentiated strategy selection of revascularization in acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI) and multivessel disease (MVD).

Material and methods. Totally, 327 patients with STEMI and MVD included, undergoing primary transcatheter coronary intervention (PCI). Patients were selected into 2 groups: (1) Multivessel stenting (MVS) during primary PCI (n=91); (2) Staged revascularization (SR) (n=236). The endpoints for 12 months follow-up were significant adverse cardiovascular events. Inside every group the relative level of an adverse outcome was calculated and prognostic coefficient invented that makes possible to estimate significance of every including clinical and demographic and angiographic parameter in the development of adverse outcome.

Results. The most negative prognostic significance for adverse outcome in patients undergoing MVS for primary PCI had the following factors: (1) post infarction cardiosclerosis, (2) severe coronary atherosclerosis (SYNTAX ≥ 23 points), (3) older age (≥ 65 y.o.), (4) female gender. Concerning SR: (1) anamnesis of stroke, (2) post

infarction cardiosclerosis, (3) multifocal atherosclerosis, (4) three-vessel coronary disease (5) non-drug eluting stents.

Conclusion. Taking into account the complex of clinical and demographic, anatomic and angiographic factors facilitates the improvement of treatment results in STEMI by defining of optimal revascularization strategy.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 43–51

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-43-51

Key words: myocardial infarction, primary PCI, multivessel disease, outcomes of revascularization.

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

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Больные инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) с многососудистым поражением (МП) характеризуются высоким риском развития значимых неблагоприятных кардиоваскулярных

событий в течение одного года после первичного ЧКВ [1-3]. Известны две основные лечебные стратегии для пациентов с ИМнST и МП: (1) поэтапная реваскуляризация (ПР), когда первичное ЧКВ выпол-

няется только на инфаркт-зависимой артерии (ИЗА), тогда как стентирование других поражений производится в отсроченном порядке; (2) многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ. Современные рекомендации по реваскуляризации миокарда при ИМпСТ не содержат четких указаний на вид, объем и сроки реваскуляризации сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта, при этом данные исследований, сопоставляющих стратегию МС в рамках первичного ЧКВ и стандартный поэтапный подход, носят противоречивый характер [4].

В клинической практике при лечении больных ИБС широко применяются различные шкалы, направленные на стратификацию риска и выбор оптимальной стратегии ведения пациентов. Эти прогностические модели могут использовать такие параметры, как общие клинические показатели, сопутствующую патологию, биохимические маркеры, функцию левого желудочка, критерии ишемии. К ним можно отнести шкалу “EuroScore”, “ACEF score”, “Global Risk Classification”, шкалу “GRACE”, “CADILLAC”, “TIMI” и ряд других. Однако очень немногие из применяемых шкал учитывают ангиографические показатели и не могут применяться среди пациентов с ИМпСТ.

Возможность объективной оценки тяжести поражения коронарного русла появилась относительно недавно, после публикации результатов исследования “SYNTAX”, сравнивающего эффективность ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием (СЛП) первого поколения и коронарного шунтирования (КШ) у больных стабильной ИБС с многососудистым поражением и/или стенозом ствола левой коронарной артерии [5]. Одним из принципиальных достижений данного исследования стало появление общедоступного калькулятора (www.syntaxscore.com), с помощью которого можно в баллах оценить тяжесть поражения коронарного русла, и на этом основании выбрать оптимальную стратегию реваскуляризации для пациента [6, 7].

Существуют немногочисленные публикации, утверждающие о существовании прогностической значимости шкалы “SYNTAX”, что дает основания для дальнейших исследований в данном направлении и разработке алгоритмов для выбора оптимальных путей лечения больных ИМпСТ с МП. Между тем, имеется необходимость использования объективных критериев, в том числе и основанных на тяжести поражения коронарного русла, которые могли бы способствовать дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации для этой категории больных [9].

Серьезным ограничением исследования “SYNTAX” стало отсутствие использования прогностически важных клинических критериев наряду

с анатомическими. Этот недостаток устранил недавно проведенный анализ, результатом которого стало появление шкалы “SYNTAX II” [8]. В этом исследовании было изучено влияние клинико-анатомических показателей на четырехлетние исходы в когорте пациентов, которые были включены в проект “SYNTAX”. В процессе анализа было выявлено восемь клинических показателей, обладающих прогностической значимостью: тяжесть поражения коронарного русла по шкале “SYNTAX”, возраст, клиренс креатинина, фракция выброса левого желудочка, поражение незащищенного ствола левой коронарной артерии, стенозы периферических артерий, женский пол и хроническое обструктивное заболевание легких.

В современных рекомендациях Европейского общества кардиологов 2014г впервые появилась некоторая детализация подходов к выбору стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП коронарного русла [14]. Несмотря на то, что первичное ЧКВ все еще должно ограничиваться только ИЗА (за исключением случаев с кардиогенным шоком или персистирующей ишемией, класс IIa, уровень доказательства B), в случае манифестации ишемии, ПР сосудов, не связанных с зоной инфаркта, должна выполняться в жестко лимитированные сроки — от нескольких дней до одной недели (класс доказательства IIa, уровень B). Более того, рекомендации были дополнены стандартом, позволяющим выполнение ЧКВ не только на ИЗА, но и поражений других коронарных артерий в рамках первичного ЧКВ у определенных групп больных (класс доказательства IIb, уровень B). Эти стандарты появились благодаря публикации данных рандомизированного исследования (PRAMI), изучившего превентивную роль стентирования артерий, не связанных с областью инфарктирования в рамках многососудистого первичного ЧКВ [15]. В этом исследовании была показана превентивная роль стентирования не только ИЗА, но и других коронарных артерий, имеющих значимое стенотическое поражение в рамках одной чрескожной процедуры, что выражалось в существенном снижении частоты встречаемости первичной конечной точки (кардиальной смерти, нефатального ИМ и рефрактерной стенокардии) по сравнению с больными, подвергавшимися вмешательству лишь на ИЗА при первичном ЧКВ.

Таким образом, в настоящее время существует необходимость применения прогностических шкал, учитывающих комплекс клинико-демографических и ангиографических показателей, с помощью которых можно было бы выбирать оптимальную стратегию реваскуляризации среди пациентов с ИМпСТ. Данный вопрос требует дополнительного глубокого изучения.

Материал и методы

Материалом для настоящего анализа послужили данные регистрового исследования, выполненного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-исследовательского института. Критериями включения были: (1) ИМпСТ давностью <12 часов и первичное ЧКВ; (2) гемодинамически значимое поражение ($\geq 70\%$) двух и более коронарных артерий. Критериями исключения: (1) острая сердечная недостаточность Killip III–IV; (2) поражение ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$. Всем больным перед ЧКВ назначалась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг и клопидогреля 300–600 мг, с последующим приемом данных препаратов в дозе 100 мг/сутки (длительно) и 75 мг/сутки (не менее 12 месяцев), соответственно.

С января 2009 г по декабрь 2013 г в нашем центре было выполнено 1690 первичных ЧКВ. Из этих больных 327 (19,3%) пациентов были включены в исследование. Вся исследуемая группа состояла из 227 последовательных пациентов, которые в период с 2009 по 2011 гг были включены в одноцентровый регистр и 100 больных, вошедших в рандомизированное исследование (NCT01781715).

В рамках регистра было проведено пилотное исследование стратегии МС, при этом вид реваскуляризации (многососудистое или поэтапное) в каждом случае определялся оператором, выполняющим вмешательство. После получения предварительных результатов, показавших безопасность множественного стентирования в рамках первичного ЧКВ, сравнение МС и поэтапного подхода с жестко лимитированными сроками между вмешательствами, проведено в рандомизированном исследовании с использованием СЛП второго поколения, содержащих зотаролимус. В нем распределение пациентов в группы проводилось слепым методом с использованием закрытых конвертов, содержащих информацию о надлежащем способе реваскуляризации в соотношении 1:1.

В представленной работе пациенты были распределены в две группы, в зависимости от реализуемой стратегии реваскуляризации: (1) МС в рамках первичного ЧКВ ($n=91$); (2) поэтапная реваскуляризация (ПР) ($n=236$).

Конечными точками исследования в отдаленном периоде (12 мес.) были смерть, ИМ и повторная реваскуляризация миокарда, также оценивалась частота комбинированной конечной точки. Определенный тромбоз стента (ТС) изучали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium). Для верификации данного состояния всем пациентам с подозрением на ТС выполнялась коронарография. Оценка отдаленных результатов проводилась

с помощью сбора клинических данных на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета STATISTICA (data analysis software system) version 6.0 (StatSoft, Inc. www.statsoft.com). Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни (для количественных признаков при ненормальном распределении) или критерия Стьюдента (для количественных нормально распределенных признаков). При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Анализ прогностических факторов осуществлялся при помощи расчета отношения шансов с использованием таблиц 2х2. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

В использованной модели учитывался ряд клинικο-демографических и ангиографических факторов, способных влиять на развитие неблагоприятного исхода реваскуляризации, которые были доступны на момент выполнения коронарографии у пациентов с ИМпСТ: пожилой возраст; пол пациента; наличие острой сердечной недостаточности по классификации Killip; мультифокальный атеросклероз (МФА); постинфарктный кардиосклероз (ПИКС); артериальная гипертензия; сахарный диабет; инсульт в анамнезе; трехсосудистое или двухсосудистое поражение коронарного русла; планируемое применение СЛП; показатели, характеризующие глобальную сократительную способность левого желудочка по данным эхокардиографии и тяжесть поражения коронарного русла по шкале “SYNTAX”.

Было введено эталонное состояние, при котором по всем факторам риска пациент имеет нулевую вероятность неблагоприятного исхода. Данному состоянию соответствует точка с нулевыми координатами. Для каждого пациента было рассчитано значение интегрального показателя R_i^l , характеризующего комплексную оценку риска неблагоприятного исхода для каждой стратегии реваскуляризации. Данный показатель представляет собой расстояние до эталонного состояния и измеряется по количественной шкале (рис. 1).

Используя значения интегральных показателей R_i^1 и R_i^2 , для пациентов каждой из групп с помощью бинарной логистической регрессии была оценена вероятность неблагоприятного исхода реализации той или иной стратегии реваскуляризации по формулам (рис. 2).

$$R_i^l = \sum_{j=1}^k h_{ij}^l$$

Рис. 1. Формула расчета интегрального показателя R_i^l , характеризующего комплексную оценку риска неблагоприятного исхода.

Примечание: h_{ij} — значение прогностического коэффициента j -ого фактора для i -ого пациента для l -ой стратегии реваскуляризации, k — число факторов риска.

$$P_i^1(Y=1/R_i^1) = \frac{1}{1+e^{-(10,669+25,582 \cdot R_i^1)}} \quad (a)$$

$$P_i^2(Y=1/R_i^2) = \frac{1}{1+e^{-(11,296+17,496 \cdot R_i^2)}} \quad (б)$$

Рис. 2. Формулы расчета вероятности неблагоприятного исхода реализации стратегии реваскуляризации многососудистого стентирования (а) и поэтапного подхода (б).

Примечание: $P(YL)$ — значение вероятности неблагоприятного исхода для L-ой стратегии (L-1,2), RL — интегральный показатель неблагоприятного исхода для L-ой стратегии.

Значения вероятности неблагоприятного исхода $P(YL)$ заключались в пределах от 0 до 1. Для прогноза исхода (благоприятный или неблагоприятный) для исследуемых групп вводился порог отсечения. С помощью процедуры ROC-анализа установлено, что для пациентов, подвергнутых МС в рамках первичного ЧКВ, порогом отсечения является значение $P(Y1)=0,08$ (рис. 3). Соответственно, если значение вероятного неблагоприятного исхода менее 0,08, то прогноз исхода для пациента при МС является благоприятным, в противном случае неблагоприятным.

Подобным образом рассчитан порог отсечения и для пациентов, у которых реваскуляризацию осуществляли в рамках поэтапного стентирования. Полученное значение $P(Y2)$ соответствовало 0,135 и позволяло определять вероятность неблагоприятного исхода при значениях, превышающих данный порог (рис. 4).

Результаты

В таблице 1 показаны основные клинико-демографические характеристики пациентов исследуемой когорты в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по всем базовым показателям.

Ангиографическая характеристика групп исследования показана в таблице 2. Пациенты, подвергнутые различным стратегиям реваскуляризации, имели

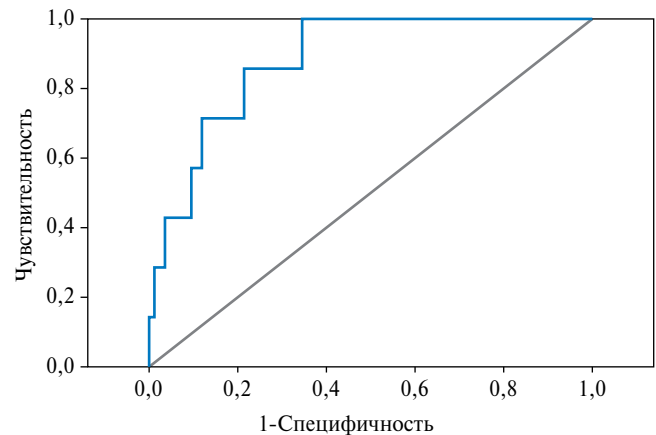


Рис. 3. График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, получивших МС в рамках первичного ЧКВ.

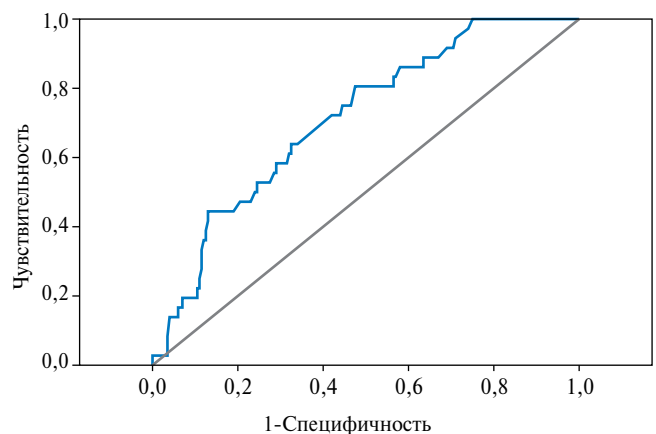


Рис. 4. График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, подвергшихся поэтапной стратегии реваскуляризации.

сопоставимую долю случаев с трехсосудистым поражением и тяжесть стенозирования коронарного русла по шкале “SYNTAX”.

В таблице 3 представлена информация о сосудистых доступах, использованных при ЧКВ у больных и характеристика имплантированных стентов в зависимости от стратегии реваскуляризации. Трансрадиальный и трансфеморальный доступы использова-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	59,2±10,2		60,1±10,2		0,6
Мужской пол	62	68,1	154	65,3	0,6
Фракция выброса левого желудочка, %		51,1±8,8		50,7±7,8	0,97
Артериальная гипертензия	79	86,8	208	88,1	0,9
Сахарный диабет	17	18,7	49	20,8	0,8
Мультифокальный атеросклероз	20	21,9	68	28,8	0,4
Постинфарктный кардиосклероз	9	9,9	40	16,9	0,3
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	0		12	5,1	0,5
Острая сердечная недостаточность Killip II	11	12,1	28	11,9	0,8

Таблица 2

Исходная ангиографическая характеристика групп больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Позэтапная реваскуляризация (n=236)		p
	n	%	n	%	
Трехсосудистое поражение	50	54,9	132	55,9	0,9
"SYNTAX", баллы	18,9±7,5		21,5±8,6		0,1
ПНА ИЗА	36	39,5	86	36,4	0,8
ОА ИЗА	17	18,7	53	22,5	0,8
ПКА ИЗА	38	41,7	97	41,1	0,9

Сокращения: ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 3

Характеристика сосудистых доступов и имплантированных стентов в группах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Позэтапная реваскуляризация (n=236)		p
	n	%	n	%	
Бедренный доступ	43/91	47,3	255/472	54,6	0,5
Лучевой доступ	46/91	50,5	212/472	45,4	0,6
Плечевой доступ	2/91	2,2	5/472	1	0,7
Успешное ЧКВ	84/91	92,3	444/472	94,1	0,9
Рентгеноконтрастное вещество, мл	328,2±120,7		364,1±165,5		0,07
Среднее количество стентов в ИЗА	1,3±0,5		1,4±0,6		0,7
СЛП в ИЗА	48	52,7	125	52,9	0,9
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1,2±0,5		1,4±0,7		0,7
СЛП в не-ИЗА	41	45	116	49,2	0,7
Средняя длина стентированного сегмента в ИЗА, мм	28,9±12,6		29,3±13,7		0,8
Средняя длина стентированного сегмента в не-ИЗА, мм	24,2±11,7		28,1±15,4		0,5
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,3±0,4		3,4±0,5		0,8
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,2±0,5		3,2±0,4		0,9

Сокращения: ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, не-ИЗА — не инфаркт-зависимая артерия.

лись примерно в половине случаев, как в группе одноэтапного МС, так и при ПР. Плечевой доступ в группах применялся в 2 и 5 случаях, соответственно, в связи со значимым атеросклеротическим поражением артерий подвздошно-бедренного сегмента и/или инфраренального отдела аорты. Успех ЧКВ отмечен более чем в 90% случаев в обеих группах исследования. Отмечена тенденция к большему расходу рентгеноконтрастного вещества в группе ПР. Различий в количестве, диаметре и длине имплантированных стентов в исследуемых группах не отмечено. Соотношение количества стентов с лекарственным покрытием, имплантированных в ИЗА и не-ИЗА в группах пациентов было также сопоставимо.

Таким образом, группы пациентов исследуемой когорты, разделенные по принципу реализованной стратегии реваскуляризации (одномоментное МС и ПР) были сопоставимы по основным клинико-демографическим и ангиографическим характеристикам, сосудистым доступам, техническому успеху ЧКВ, превышающему 90%, соотношению СЛП, имплантированным в ИЗА и не-ИЗА, их диаметру и длине стентированного сегмента. Для исследуемых

групп пациентов было характерным одинаково частое применение трансрадиального и трансфеморального доступа, использование СЛП, имплантируемых примерно в половине случаев как в ИЗА, так и в не-ИЗА. Большинство больных исследуемых групп имели трехсосудистое поражение коронарного русла со средним значением показателя SYNTAX, не превышающим 22 балла.

Таблица 4 демонстрирует годовые результаты изучаемых стратегий реваскуляризации. Несмотря на то, что в обеих исследуемых группах на протяжении 12 мес. наблюдения статистически значимых различий в частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий не получено, в когорте пациентов с поэтапным подходом данный риск был выше.

Отмечена тенденция к более частой встречаемости такого интегрального показателя как комбинированная конечная точка среди пациентов группы ПР по сравнению с больными группы МС, 10,2% против 7,7%, однако эти различия не достигли статистической значимости.

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между встречаемостью

Таблица 4

Годовые исходы реваскуляризации в группах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		p
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	3	3,3	14	5,9	0,5
Кардиальная смерть	3	3,3	12	5,1	0,7
Инфаркт миокарда	3	3,3	16	6,8	0,3
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	4	4,4	13	5,5	0,9
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	0	0	4	1,7	0,5
Комбинированная конечная точка*	7	7,7	24	10,2	0,6
Тромбоз стента	3	3,3	11	4,7	0,8

Примечание: * — смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда.

Таблица 5

Прогностические коэффициенты факторов риска неблагоприятного исхода для пациентов в зависимости от стратегии реваскуляризации

Фактор риска (<i>i</i>)	Уровень фактора (<i>j</i>)	Критерии риска МС (h_1)	Критерии риска ПР (h_2)
Пожилые возраст	нет	0,031	0,132
	да	0,192	0,195
Женский пол	нет	0,048	0,169
	да	0,138	0,134
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	0,079	0,144
	2	0,091	0,214
Мультифокальный атеросклероз	нет	0,071	0,132
	есть	0,1	0,203
Постинфарктный кардиосклероз	нет	0,049	0,1353
	есть	0,3	0,25
Артериальная гипертензия	нет	0,125	0,043
	есть	0,072	0,165
Сахарный диабет	нет	0,068	0,15
	есть	0,111	0,163
Инсульт в анамнезе	нет	-	0,147
	есть	-	0,273
Трехсосудистое поражение	нет	0,064	0,097
	есть	0,091	0,189
Тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX ≥ 23 баллов)	нет	0,045	0,150
	есть	0,16	0,156
Фракция выброса	$\leq 40\%$	0,111	0,077
	41-49%	0,148	0,224
	$\geq 50\%$	0,036	0,128
СЛП	нет	0,075	0,182
	есть	0,078	0,041

Примечание: h — относительная частота наступления неблагоприятного исхода (прогностический коэффициент уровня фактора риска).

неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах на протяжении 12 мес. наблюдения, пациенты, у которых был реализован поэтапный подход имели более высокий риск любого из учитываемых осложнений.

Поскольку вклад большинства прогностических факторов в формирование неблагоприятного прогноза оценивали по наличию или отсутствию при-

знака, для каждого из уровней фактора риска была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода, называемая прогностическим коэффициентом, характеризующим значимость уровня признака в развитии неблагоприятного исхода реваскуляризации. Оценку прогностических коэффициентов уровней факторов риска выполнили для каждой группы исследуемых пациентов (табл. 5).

Анализ результатов, представленных в таблице 5, позволяет сделать вывод о том, что чем больше величина h , тем большим риском неблагоприятного исхода обладает данный уровень фактора риска. Поэтому наибольшей прогностической способностью неблагоприятного исхода для пациентов, подвергающихся стратегии МС в рамках первичного ЧКВ, обладали следующие факторы: наличие ПИКС, тяжелый коронарный атеросклероз, пожилой возраст и женский пол. Таким образом, вероятность наступления неблагоприятного исхода после реализации стратегии МС значительно снижалась у пациентов не пожилого возраста, мужского пола, при отсутствии ПИКС и при умеренной степени тяжести поражения коронарного русла ($\text{SYNTAX} \leq 22$ баллов).

В свою очередь, вероятность неблагоприятного исхода при стратегии ПР была выше у пациентов при наличии таких факторов риска, как инсульт в анамнезе, ПИКС, МФА, при этом отсутствие артериальной гипертензии, трехсосудистого поражения, а также применение СЛП снижала вероятность неблагоприятного исхода у пациентов данной группы.

Обсуждение

Результаты современных исследований и регистров не предлагают окончательных и оптимальных подходов к реваскуляризации у больных ИМпСТ и МП [1, 4]. Вероятно, выбор конкретной стратегии реваскуляризации среди пациентов с ИМпСТ должен осуществляться индивидуально, с учетом множества факторов, клинических и ангиографических. Принимая во внимание сопоставимые результаты лечения пациентов, и даже более частую встречаемость неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе поэтапного ЧКВ в сравнении со стратегией, обеспечивающей одномоментную реваскуляризацию, становится очевидным, что МС в рамках первичного ЧКВ может быть безопасной и эффективной опцией лечения больных ИМпСТ с МП коронарного русла. По всей видимости, тенденция к более благоприятным исходам реваскуляризации методом МС обусловлена, в частности, неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа ЧКВ (на сосудах, не связанных с областью инфарктирования миокарда) и ограниченной доступностью этого этапа для пациентов в условиях реальной клинической практики.

Следует отметить, что, несмотря на неоднозначное место МС в рамках первичного ЧКВ у больных без кардиогенного шока [1, 3, 4, 10], в представленном исследовании эта стратегия не ассоциировалась с возрастанием риска ни одного из учитываемых неблагоприятных событий на протяжении 12-месячного периода наблюдения. Реализация стратегии МС в данном исследовании сопровождалась высокой частотой успешного ЧКВ.

Из трех фатальных исходов в группе МС 2 были связаны с прогрессированием острой сердечной недостаточности (в одном случае после неуспешного ЧКВ на артерии, не связанной с зоной инфаркта, в другом — при воздушной эмболии правой коронарной артерии при окклюзии передней нисходящей и ветви тупого края), тогда как еще один случай смерти произошел на вторые сутки после неуспешного ЧКВ ИЗА от разрыва миокарда и гемотампонады. Развитие этих фатальных исходов, по всей вероятности, следует рассматривать не как осложнение примененного агрессивного подхода, а в большей степени как следствие неуспешной реваскуляризации.

Таким образом, отдаленные результаты стратегии МС не показали увеличения риска осложнений и частоты достижения конечных точек исследования по сравнению с концепцией ПР.

На сегодняшний день не существует достаточного количества исследований, связанных с определением прогностической значимости ряда оценочных шкал среди пациентов с ИМпСТ. Большинство таких шкал не дает информации, достаточной для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в этой группе больных, многие из них не учитывают анатомическую тяжесть поражения коронарного русла.

В настоящем исследовании для комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода той или иной стратегии реваскуляризации был выделен ряд клинико-демографических и ангиографических факторов, доступных для анализа на момент выполнения коронарографии пациенту с ИМпСТ и определен их удельный вес в формировании неблагоприятного прогноза. Это позволило создать модель, позволяющую рассчитать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении последующих 12 месяцев в зависимости от выбранной стратегии реваскуляризации (МС в рамках первичного ЧКВ или ПР). Выполнение такого расчета открывает возможность применения на практике дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для конкретного пациента.

К наиболее важным факторам, неблагоприятно влияющим на результаты реваскуляризации при МС в рамках пЧКВ отнесены такие как (1) ПИКС в анамнезе, (2) тяжелый коронарный атеросклероз ($\text{SYNTAX} \geq 23$ баллам), (4) пожилой возраст (≥ 65 лет), (5) женский пол. Полученные данные показали, что оптимальные результаты стратегии МС могут быть получены у больных мужского пола, моложе 60 лет, без ПИКС в анамнезе и при тяжести поражения коронарного русла по шкале “SYNTAX” ≤ 22 баллов.

Эти результаты могут получить логическое объяснение при их сопоставлении с данными литературы, где пожилой возраст, женский пол и тяжелый коронарный атеросклероз являются важными факторами,

негативно влияющими на результаты лечения ИМ и реваскуляризации [2].

Нередко сочетание таких факторов, как женский пол и пожилой возраст может быть ассоциировано с агрессивным течением коронарного атеросклероза, что выражается в высокой анатомической сложности поражения венечных артерий. Наличие ПИКС также может свидетельствовать о длительном существовании анамнеза ИБС, и в ряде случаев обуславливать снижение сократительной способности сердца и являться косвенным индикатором значительного объема нежизнеспособного миокарда в бассейне кровоснабжения целевых коронарных артерий, на которых предполагается выполнить вмешательство.

Высокая тяжесть поражения коронарного русла, как правило, предполагает технически сложное ЧКВ, в особенности, если реваскуляризация выполняется на двух и более коронарных артериях. Техническая сложность интервенции предполагает увеличение объема используемого рентгеноконтрастного вещества, количества имплантируемых стентов, увеличение длительности процедуры и возрастание риска осложнений.

Таким образом, предпочтительной когортой пациентов с ИМпСТ со стабильной гемодинамикой для реализации стратегии МС в рамках первичного ЧКВ являются больные в возрасте до 65 лет, без ПИКС, с умеренной тяжестью поражения коронарного русла по шкале "SYNTAX" ≤ 22 баллов. При этом, дифференцированный выбор стратегии реваскуляризации необходимо осуществлять с учетом и многих других факторов риска, пользуясь соответствующим разработанным калькулятором.

В отношении ПР при ИМпСТ в проведенном исследовании наибольшей негативной прогностической значимостью обладают такие факторы риска, как (1) наличие в анамнезе инсульта, (2) ПИКС, (3) МФА, (4) трехсосудистое поражение коронарного русла и (5) применение стентов без лекарственного покрытия. Уменьшает вероятность неблагоприятного исхода у пациентов, подвергающихся поэтапным ЧКВ отсутствие артериальной гипертензии и трехсосудистого поражения, а также применение СЛП.

Эти результаты коррелируют с данными литературы, где говорится о том, что МФА является не только независимым предиктором неблагоприятного исхода ЧКВ, но и индикатором тяжести коронарного атеросклероза [11]. Возможно, пациенты с МФА, являясь прогностически сложной группой больных, требуют применения оптимальных стратегий ЧКВ, в основе которых лежит и такой фактор, как полная реваскуляризация миокарда. Ее достижение становится более вероятным при выполнении МС

в рамках первичного ЧКВ, тогда как неопределенность оптимальных сроков для ПР и особенности практической системы здравоохранения с недостаточной доступностью реваскуляризации в реальной клинической практике делают поэтапный подход менее оптимальным для таких пациентов.

Наличие трехсосудистого поражения коронарного русла зачастую свидетельствует о большом объеме миокарда, находящегося в зоне ишемии. По всей видимости, для таких пациентов возможность выполнения полной реваскуляризации миокарда также становится принципиальным вопросом, который может решить стратегия МС при условии умеренной тяжести коронарного атеросклероза по шкале "SYNTAX". Вероятно, одним из ключевых механизмов, посредством которых МС способно положительно влиять на прогноз у больных с трехсосудистым поражением коронарного русла, это превентивная составляющая, посредством которой предотвращается риск дестабилизации стенозов в артериях, непосредственно не связанных с зоной первичного повреждения миокарда [12].

В настоящем исследовании применение СЛП оказалось значимым фактором, положительно влияющим на прогноз у пациентов с ИМпСТ, подвергающихся ПР. Эти данные согласуются с информацией, содержащейся в ряде литературных источников. Известно, что СЛП показывают ряд преимуществ над стентами без лекарственного покрытия, снижая риск рестеноза и повторной незапланированной реваскуляризации целевых сосудов, их преимущества становятся наиболее убедительными у пациентов с сахарным диабетом, при имплантации эндопротезов в артерии небольшого калибра, бифуркационные поражения, протяженные стенозы [13].

Таким образом, поэтапная стратегия реваскуляризации может быть оптимальной опцией лечения для больных ИМпСТ при отсутствии признаков МФА и инсульта в анамнезе, двухсосудистом поражении коронарного русла на фоне применения СЛП.

Заключение

В настоящем исследовании были определены подходы к дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации для больных ИМпСТ при МП коронарного русла, учитывающие комплекс клинико-демографических и анатомо-ангиографических факторов, что будет способствовать улучшению результатов реваскуляризации у данной категории пациентов. Результатом стала разработка специального калькулятора, при помощи которого становится возможным осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации для конкретного пациента с ИМпСТ на этапе, предшествующем первичному ЧКВ.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИНТАКТНЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ

Корок Е. В., Сумин А. Н., Синьков М. А., Нагирняк О. А., Чичкова Т. Ю., Барбараш Л. С.

Цель. Оценить частоту и возможные причины выявления интактных коронарных артерий (КА) у больных с различными показаниями для плановой КАГ.

Материал и методы. Исследуемая выборка составила 711 историй болезней пациентов, подвергшихся плановым КАГ на базе НИИ КПССЗ за период с 1 апреля по 31 мая 2014 г. Учитывая показания к проведению КАГ были сформированы 5 групп: 1 группа — пациенты с подозрением на ИБС (n=288), 2 группа — больные с ИМ в анамнезе (n=277), 3 группа — пациенты с атеросклерозом ПАБ (n=18), 4 группа — больные с ППС (n=43), 5 группа — пациенты с НРИП (n=85).

Результаты. При межгрупповом сравнении отмечено, что лица мужского пола преобладали среди больных, ранее перенесших ИМ и имеющих атеросклеротическое поражение ПАБ, при этом женщины преобладали в группе пациентов с ППС (p<0,001). По возрасту группы были сопоставимы (p=0,266). Типичная картина стенокардии достоверно чаще прослеживалась среди больных групп с подозрением на ИБС и ранее перенесших ИМ (p<0,001). При этом атипичная клиника стенокардии и кардиалгия реже встречались в группе пациентов с ИМ в анамнезе (p=0,003 и p<0,001). Кардиалгия преобладала у больных групп с ППС (p<0,001). Средний показатель предстеновой вероятности ИБС был выше у больных групп с наличием ИМ в анамнезе и с поражением ПАБ, а меньший — в группе с ППС (p=0,015). Нарушения ритма чаще регистрировались среди больных групп ППС и обследовавшихся собственно по поводу НРИП (p<0,001). При этом, ишемические инсульты преобладали у пациентов групп с поражением ПАБ и ППС (p=0,019). Анализ результатов КАГ показал, что отсутствие поражения коронарного русла с большей частотой прослеживается в группах больных с ППС и в НРИП (p<0,001). Незначимые стенозы КА реже отмечались в группах пациентов с ИМ в анамнезе и с ППС (p=0,004). При этом гемодинамически значимые стенозы КА достоверно чаще регистрировались в группах больных, перенесших ранее ИМ и с поражением ПАБ (p<0,001).

Заключение. Среди обследованных пациентов у 32,9% отсутствовали стенозы КА при плановой КАГ. Наибольшее число интактных КА выявлено при предоперационном обследовании больных с ППС (76,7%) и с НРИП (67,1%), наименьшее — у больных с ИМ в анамнезе (11,6%) и с поражением ПАБ (16,7%). При обследовании больных с подозрением на ИБС интактные КА выявлены в 37,9% случаев.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 52–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-52-59>

Ключевые слова: коронароангиография, ишемическая болезнь сердца, интактные коронарные артерии.

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Корок Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Синьков М. А. — к.м.н., н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения, Нагирняк О. А. — врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Чичкова Т. Ю. — лаборант-исследователь лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Барбараш Л. С. — академик РАН, главный научный сотрудник.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

an_sumin@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, Ао — аорта, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВЭМ — велоэрометрия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МЖП — межжелудочковая перегородка, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НРИП — нарушения ритма и проводимости, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПАБ — периферический артериальный бассейн, ПЖ — правый желудочек, ППС — приобретенный порок сердца, СД — сахарный диабет, СКН — скрытая коронарная недостаточность, СМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.03.2015

Рецензия получена 16.04.2015

Принята к публикации 23.04.2015

THE PREVALENCE OF INTACT CORONARY ARTERIES IN RELATION WITH INDICATIONS FOR SCHEDULED CORONARY ARTERIOGRAPHY

Korok E. V., Sumin A. N., Sinkov M. A., Nagirnyak O. A., Chichkova T. Yu., Barbarash L. S.

Aim. To evaluate the prevalence and possible reasons for intact coronary arteries (CA) diagnostics in patients with different indications for scheduled coronary arteriography (CAG).

Material and methods. The selection studied, consisted of 711 case histories of patients, underwent scheduled CAG at SRI CICVP during 1 April — 31 May 2014. Taken the indications for CAG, 5 groups were selected: 1 — patients with coronary heart disease (CHD) suspicious (n=288), 2 — patients with myocardial infarction (MI) in anamnesis (n=277), 3 — atherosclerosis of peripheral arterial pools (PAP) (n=18), 4 — patients with acquired valve defects (AVD) (n=43), 5 — patients with cardiac rhythm disorders (CRD) (n=85).

Results. In intergroup comparison it is marked that men were predominant among patients with MI in anamnesis and having PAP atherosclerosis, but women predominated among AVD patients (p<0,01). The age of groups was

comparable (p=0,266). Typical angina clinical picture was more common significantly in suspected CHD group and previous MI (p<0,001). Also, the atypical angina and cardialgia were less common in MI anamnesis group (p=0,003) and p<0,001). Cardialgia was more common in AVD (p<0,001). Mean value of pretest probability of CHD was higher in groups with MI anamnesis and PAP lesion, and lesser — in AVD (p=0,015). Rhythm disorders were more common in AVD patients and those who actually was being investigated for CRD (p<0,001). also, ischemic strokes dominated among PAP and AVD (p=0,019). Analysis of CAG data showed that the absence of coronary lesion with higher prevalence is in groups with AVD and CRD (p<0,001). No significant stenoses of CA were less common in MI anamnesis group and AVD (p=0,004). However, hemodynamically significant stenoses of CA were significantly more common in those after MI and in PAP lesion (p<0,001).

Conclusion. Among studied patients, in 32,9% there were no stenoses of CA in planned CAG. Highest number of intact CA was found in preoperation investigation of AVD patients (76,7%) and CRD (67,1%), least — in MI anamnesis (11,6%) and PAP lesion (16,7%). In investigation of suspected CHD, intact CA were found in 37,9% cases.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 52–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-52-59>

Key words: coronary arteriography, ischemic heart disease, intact coronary arteries.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Коронароангиография (КАГ) в настоящее время остается золотым стандартом в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) и выявлении больных, требующих реваскуляризации миокарда [1]. Несмотря на то, что в международных рекомендациях предложены диагностические алгоритмы, основанные как на клинической оценке, так и на проведении неинвазивных диагностических тестов [2], зачастую КАГ проводится без достаточных показаний для данной инвазивной процедуры [3]. Соответственно, у большого процента больных не находят изменения при КАГ, в регистровых исследованиях эта цифра достигает 42% [3–5]. Кроме того, в отдельных диагностических центрах процент больных с интактными коронарными артериями (КА) различается очень сильно — от 18,4% до 76,9% [4]. По-видимому, такие существенные отличия могут быть обусловлены как неодинаковыми подходами к диагностике ИБС, так и отличиями в контингенте обследованных пациентов. Соответственно, это и послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было оценить частоту и возможные причины выявления интактных КА у больных с различными показаниями для плановой КАГ.

Материал и методы

Исследуемая выборка составила 711 историй болезни пациентов, подвергшихся плановым КАГ на базе НИИ КПССЗ за период с 1 апреля по 31 мая 2014г. Исходя из основных направлений, которые являлись показаниями к проведению КАГ, были сформированы 5 групп: 1 группа — пациенты с подозрением на ИБС (n=288), 2 группа — больные с ИМ в анамнезе (n=277), 3 группа — пациенты с атеросклерозом периферических артериальных бассейнов (n=18), 4 группа — больные с приобретенными пороками сердца (n=43), 5 группа — пациенты с нарушениями ритма и проводимости (n=85).

Исследуемые группы были сопоставлены по основным антропометрическим, клиничко-анамнестическим данным, получаемой терапии, показателям лабораторного и инструментального обследования. У всех пациентов до проведения КАГ проведена оценка уровня гемоглобина, глюкозы, креатинина, общего холестерина, а также данных эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, включающих размеры, объемные показатели и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Нагрузочные тесты (вело-

эргометрия) и суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ-ЭКГ) с целью определения толерантности к физической нагрузке, выявления признаков скрытой коронарной недостаточности (СКН) больным проводили по месту жительства. Верификация атеросклеротического поражения каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, брюшной аорты проводилась с использованием цветного дуплексного сканирования (ЦДС). При необходимости, после выполнения ЦДС для уточнения локализации и анатомических особенностей облитерирующих изменений, выполняли ангиографическое исследование заинтересованного артериального бассейна. Дополнительно в группах проведен анализ клинических проявлений стенокардии с последующей оценкой предстеновой вероятности наличия поражения коронарного русла в зависимости от пола и возраста. Также представлена распространенность коронарного атеросклероза в выделенных группах. КАГ выполняли с помощью ангиографических установок Innova 3100 (GE, Германия) и Coroscor, оснащенных программой для проведения количественного анализа. Все ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через феморальный или радиальный артериальный доступ.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией, одобрена этическим комитетом, все участники исследования подписали информированное согласие. Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ “STATISTICA 8.0”. Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), сравнивали их по критерию χ^2 Пирсона. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей ME [LQ, UQ]. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовали метод рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису. При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку использовали критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При межгрупповом сравнении отмечено, что большая часть больных были городскими жителями,

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатели	Группа 1 Больные с подозрением на ИБС (n=288)	Группа 2 Больные с ИМ в анамнезе (n=277)	Группа 3 Больные с атеросклеротическим поражением ПАБ (n=18)	Группа 4 Больные с приобретенными пороками сердца (n=43)	Группа 5 Больные с нарушениями ритма и проводимости (n=85)	p
Городские жители, n (%)	253 (87,9)	229 (82,7)	12 (66,7)*	34 (79,1)	68 (80,0)	0,055
Мужчины, n (%)	160 (55,6)	208 (75,1)*	14 (77,8)	17 (39,5)* ^{†§}	48 (56,5) [†]	<0,001
Возраст, ME [LQ, UQ], лет	62 [57;66]	61 [55;67]	63,5 [62;67]	62 [54;66]	62 [56;67]	0,266
ИМТ, ME [LQ, UQ], кг/м ²	26,5 [29,4;33,1]	28,7 [25,5;32,4]*	25,6 [22,5;29,0]* [†]	29,1 [24,7;32,7]	31,2 [27,2;33,1] ^{†§}	0,002
АГ, n (%)	270 (93,8)	242 (87,4)*	11 (61,1)* [†]	33 (76,7)*	69 (81,2)*	<0,001
Стенокардия, n (%)	269 (93,4)	229 (82,7)*	4 (22,2)* [†]	9 (20,9)* [†]	12 (14,1)* [†]	<0,001
ХСН, n (%)	274 (95,1)	277 (100)*	16 (88,9) [†]	42 (97,7)	81 (95,3) [†]	0,006
Нарушения ритма, n (%)	65 (22,6)	59 (21,3)	4 (22,2)	22 (51,2)* ^{†§}	80 (94,1)* ^{†§*}	<0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	16 (5,6)	21 (7,6)	4 (22,2)* [†]	7 (16,3)*	6 (7,1) [§]	0,019
СД, n (%)	44 (15,3)	45 (16,3)	5 (27,8)	8 (18,6)	13 (15,3)	0,701
ХОБЛ, n (%)	12 (4,2)	11 (4,0)	2 (11,1)	1 (2,3)	1 (1,2)	0,329
ХПН, n (%)	10 (3,5)	12 (4,3)	2 (11,1)	0	0	0,074
КШ в анамнезе, n (%)	9 (3,1)	19 (6,9)*	1 (5,6)	0	1 (1,2) [†]	0,049
ЧКВ в анамнезе, n (%)	32 (11,1)	54 (19,5)*	5 (27,8)*	0* ^{†§}	1 (1,2)* ^{†§}	<0,001
Операции на ПА в анамнезе, n (%)	3 (1,0)	6 (2,2)	6 (33,3)* [†]	0 [§]	1 (1,2) [§]	<0,001
Стенозы БЦА >50%	10 (3,5)	17 (6,1)	4 (22,2)* [†]	1 (2,3) [§]	5 (5,9) [§]	0,009
Стенозы АНК >50%	1 (0,4)	6 (2,2)	10 (55,6)* [†]	0 [§]	0 [§]	<0,001
β-блокаторы, n (%)	152 (52,9)	180 (65,0)*	14 (77,8)	30 (70,0)	46 (54,1) [†]	0,006
Статины, n (%)	108 (37,5)	147 (53,1)*	14 (77,8)	11 (25,6)* ^{†§}	24 (28,2)* ^{†§}	<0,001
ИАПФ, n (%)	133 (46,2)	162 (58,5)*	11 (61,1)	28 (65,1)	33 (38,8)* ^{†*}	0,001
Аспирин, n (%)	151 (52,4)	163 (58,8)	14 (77,8)	5 (11,6)* ^{†§}	34 (40,0)* ^{†*}	<0,001

Примечания: * — p<0,05 в сравнении с группой 1, [†] — p<0,05 в сравнении с группой 2, [§] — p<0,05 в сравнении с группой 3, * — p<0,05 в сравнении с группой 4.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАБ — периферический артериальный бассейн, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ПАБ — периферический артериальный бассейн, БЦА — брахиоцефальные артерии, АНК — артерии нижних конечностей, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2

Характеристика стенокардии в выделенных группах

Показатели, n (%)	Группа 1 Больные с подозрением на ИБС (n=288)	Группа 2 Больные с ИМ в анамнезе (n=277)	Группа 3 Больные с атеросклеротическим поражением ПАБ (n=18)	Группа 4 Больные с приобретенными пороками сердца (n=43)	Группа 5 Больные с нарушениями ритма и проводимости (n=85)	p
Стенокардия	269 (93,4)	229 (82,7)*	4 (22,2)* [†]	9 (20,9)* [†]	12 (14,1)* [†]	<0,001
Типичная	165 (57,3)	138 (49,8)*	3 (16,7)* [†]	4 (9,3)* [†]	3 (3,5)* ^{†§}	<0,001
Атипичная	37 (12,9)	12 (4,3)*	0	4 (9,3)	5 (5,9)	0,003
Кардиалгия	17 (5,9)	0	0	5 (11,6) [†]	1 (1,2)*	<0,001
ФК I	11 (3,8)	10 (3,6)	0	1 (2,3)	2 (2,4)	0,867
ФК II	203 (70,5)	158 (57,0)*	4 (22,2)* [†]	6 (14,0)* [†]	10 (11,8)* [†]	<0,001
ФК III	40 (13,9)	55 (19,9)	0 [†]	0* [†]	0* [†]	<0,001
ФК IV	1 (0,4)	3 (1,1)	0	0	0	0,662
ФК установлен только на основании диагноза	106 (36,8)	91 (32,9)	1 (5,6)* [†]	3 (7,0)* [†]	9 (10,6)* [†]	<0,001
Предтестовая вероятность, ME [LQ, UQ]	68 [58;84]	77 [58;84]*	77 [47;84]	58,5 [37,5;71,5]	63,5 [37,5;68,5] [†]	0,015

Примечания: * — p<0,05 в сравнении с группой 1, [†] — p<0,05 в сравнении с группой 2, [§] — p<0,05 в сравнении с группой 3, * — p<0,05 в сравнении с группой 4.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАБ — периферический артериальный бассейн, ФК — функциональный класс.

Таблица 3

Результаты лабораторных данных и показателей ЭхоКГ в выделенных группах

Показатели	Группа 1 Больные с подозрением на ИБС (n=288)	Группа 2 Больные с ИМ в анамнезе (n=277)	Группа 3 Больные с атеросклеротическим поражением ПАБ (n=18)	Группа 4 Больные с приобретенными пороками сердца (n=43)	Группа 5 Больные с нарушениями ритма и проводимости (n=85)	p
Лабораторные показатели						
Гемоглобин, ME [LQ, UQ] г/л	141 [131;152]	144,5 [134;153]	130 [120;141] [†]	133 [123;146] ^{*†}	143 [134;152] ^{§*}	<0,001
Глюкоза, ME [LQ, UQ] ммоль/л	5,5 [4,8;6,3]	5,6 [4,8;6,3]	6,3 [5,2;7,2]	5,8 [5,4;6,8]	5,4 [4,9;6,5]	0,174
Креатинин, ME [LQ, UQ] ммол/л	87 [76;100]	90 [73,5;103]	73,5 [63;95]	74 [63;86] [†]	92 [78;103] ^{§*}	<0,001
Холестерин, ME [LQ, UQ] ммоль/л	4,8 [3,9;5,8]	4,4 [3,8;5,6]	4,7 [3,7;6,6]	4,5 [4,0;5,9]	4,7 [4,1;5,6]	0,426
Данные эхокардиографии						
ЛП, ME [LQ, UQ] см	4,1 [3,7;4,5]	4,3 [3,8;4,8] [*]	4,3 [3,8;4,7]	5,1 [4,7;5,5] ^{*†§}	4,4 [4,1;5,0] ^{*†*}	<0,001
КДР, ME [LQ, UQ] см	5,2 [4,9;5,6]	5,5 [5,1;6,0] [*]	5,5 [5,0;6,0] [*]	5,5 [5,3;6,0] [*]	5,4 [4,9;5,8] ^{†*}	<0,001
КСР, ME [LQ, UQ] см	3,5 [3,2;3,9]	3,9 [3,4;4,8] [*]	3,7 [3,1;4,0] [†]	3,7 [3,3;4,2]	3,6 [3,3;4,0] [†]	<0,001
КДО, ME [LQ, UQ] мл	147 [118;167]	173 [135;216] [*]	148 [118;180]	147 [135;180]	141 [118;167] [†]	<0,001
КСО, ME [LQ, UQ] мл	54 [42;70]	70 [51;113] [*]	56 [38;66] [†]	58 [44;74] [†]	51 [44;62] [†]	<0,001
МЖП, ME [LQ, UQ] см	1,2 [1,0;1,3]	1,2 [1,0;1,3]	1,2 [1,0;1,2]	1,1 [0,9;1,3]	1,1 [1,0;1,2]	0,821
ЗСЛЖ, ME [LQ, UQ] см	1,1 [1,0;1,2]	1,1 [1,0;1,2]	1,2 [1,0;1,2]	1,1 [0,9;1,4]	1,2 [1,0;1,2]	0,887
ПЖ, ME [LQ, UQ] мл	2 [1,8;2,4]	1,9 [1,8;2,2]	1,8 [1,8;2,0]	2 [1,8;2,5]	2,1 [1,8;2,4]	0,278
Ао, ME [LQ, UQ] см	3,5 [3,2;3,6]	3,6 [3,3;3,8] [*]	3,6 [3,3;3,8]	3,5 [3,2;4,0]	3,4 [3,2;3,6] [†]	0,040
ФВЛЖ, ME [LQ, UQ] %	63 [60;66]	59 [49;63] [*]	63,5 [61;66] [†]	61,5 [55;69] [†]	63 [60;66] [†]	<0,001

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой 1, [†] — $p < 0,05$ в сравнении с группой 2, [§] — $p < 0,05$ в сравнении с группой 3, ^{*} — $p < 0,05$ в сравнении с группой 4.

Сокращения: ЭхоКГ — эхокардиография, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАБ — периферический артериальный бассейн, ЛП — левое предсердие, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, Ао — аорта, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

$p=0,055$ (табл. 1). Лица мужского пола преобладали среди больных ранее перенесших ИМ (75,1%) и имеющих атеросклеротическое поражение периферических артериальных бассейнов (ПАБ) — 77,8%, при этом женщины превалировали в группе пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС) — 60,5% ($p < 0,001$). По возрасту группы были сопоставимы ($p=0,266$). Средний показатель индекса массы тела достоверно был выше в группе больных с нарушениями ритма и проводимости (НРИП) — $31,2 \text{ кг/м}^2$, а наименьший отмечен в группе с поражением ПАБ — $25,6 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,002$). Артериальная гипертензия чаще прослеживалась у пациентов группы с подозрением на ИБС (93,4%), при том, что реже всего она встречалась в группе с поражением ПАБ — 61,1% ($p < 0,001$). Клиническая картина стенокардии преобладала среди больных групп с подозрением на ИБС (93,4%) и с ИМ в анамнезе (87,4%), по отношению к остальным группам (22,2%; 20,9%; 14,1%; $p < 0,001$). Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 100% случаев отмечены в группе пациентов, ранее перенесших ИМ, что достоверно отличало ее от остальных групп ($p=0,006$). Нарушения ритма

чаще регистрировались среди больных групп ППС (51,2%) и обследовавшихся собственно по поводу НРИП (94,1%) в сравнении с другими группами — 22,6%; 21,3%; 22,2%, соответственно, ($p < 0,001$). При этом ишемические инсульты преобладали у пациентов групп с поражением ПАБ (22,2%) и ППС (16,3%; $p=0,019$). По распространенности сахарного диабета, бронхо-легочной патологии, почечной дисфункции достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Реваскуляризация миокарда левого желудочка в анамнезе чаще выполнялась больным групп, перенесших ранее ИМ и с поражением ПАБ ($p < 0,05$). Соответственно, вмешательства на периферических артериальных бассейнах в большинстве случаев подвергались пациенты группы с поражением ПАБ (33,3%; $p < 0,001$). В этой же группе отмечено большее количество лиц с гемодинамически значимыми стенозами некоронарных артериальных бассейнов ($p < 0,05$). Оценивая медикаментозную терапию обследуемых больных, отмечено, что β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще всего назначались пациентам групп с ИМ в анамнезе, с поражением ПАБ и ППС

Таблица 4

Частота проведения и результаты ВЭМ и суточного мониторирования ЭКГ в группах обследованных больных

Показатели	Группа 1 Больные с подозрением на ИБС (n=288)	Группа 2 Больные с ИМ в анамнезе (n=277)	Группа 3 Больные с атеросклеротическим поражением ПАБ (n=18)	Группа 4 Больные с приобретенными пороками сердца (n=43)	Группа 5 Больные с нарушениями ритма и проводимости (n=85)	p
СМ-ЭКГ						
Общее количество	81 (28,1)	55 (19,9)*	3 (16,7)	27 (62,8) ^{†§}	42 (49,4) ^{†§}	<0,001
СКН "+"	30 (10,4)	8 (2,9)*	0	0*	6 (7,1)	0,001
СКН "-"	51 (17,7)	47 (17,0)	3 (16,7)	27 (62,8) ^{†§}	36 (42,4) ^{†§*}	<0,001
ВЭМ						
Общее количество	32 (11,1)	22 (7,9)	1 (5,6)	1 (2,3)	4 (4,7)	0,162
СКН "+"	7 (2,4)	4 (1,4)	0	0	1 (1,2)	0,692
СКН сомнительный	6 (2,1)	3 (1,1)	0	0	0	0,481
СКН "-"	19 (6,6)	15 (5,4)	1 (5,6)	1 (2,3)	3 (3,5)	0,710

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой 1, [†] — $p < 0,05$ в сравнении с группой 2, [§] — $p < 0,05$ в сравнении с группой 3, * — $p < 0,05$ в сравнении с группой 4.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАБ — периферический артериальный бассейн, СМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ВЭМ — велоэргометрия, СКН — скрытая коронарная недостаточность.

($p=0,012$ и $p<0,05$). При этом пациенты групп ППС и НРиП реже других принимали статины и аспирин ($p<0,001$).

При проведении анализа клинических проявлений стенокардии и её выраженности получены следующие результаты (табл. 2). Типичная картина стенокардии достоверно чаще прослеживалась среди больных в группах с подозрением на ИБС и ранее перенесших ИМ — 57,3% и 49,8% по отношению к группам с поражением ПАБ (16,7%), ППС (9,3%) и с НРиП (3,5%; $p<0,001$). При этом атипичная клиника стенокардии и кардиалгия реже встречались в группе пациентов с ИМ в анамнезе ($p=0,003$ и $p<0,001$). Чаще всего кардиалгия преобладала у больных группы с ППС ($p<0,001$). Оценивая тяжесть типичной клиники стенокардии, отмечено, что функциональные классы II и III преобладали среди пациентов с подозрением на ИБС и ранее перенесших ИМ ($p<0,001$). У части пациентов выделенных групп оценить функциональный класс и типичность стенокардии не удалось — 36,8%; 32,9%; 5,6%; 7,0; 10,6%, соответственно, ($p<0,001$), поскольку в истории болезни отсутствовало описание клинической картины, а судить о выраженности стенокардии представлялось возможным только на основании выставленного диагноза. Учитывая клинические признаки стенокардии, пол и возраст пациента, была рассчитана предтестовая вероятность наличия поражения коронарного русла. Так, у больных групп с наличием ИМ в анамнезе и с поражением ПАБ средний показатель предтестовой вероятности ИБС был выше, чем в остальных группах — 77%, а меньший — в группе с ППС — 58,5% ($p=0,015$).

Сопоставление лабораторных данных показало (табл. 3), что уровень гемоглобина и креатинина был выше у пациентов групп с подозрением на ИБС,

ранее перенесших ИМ и с НРиП ($p<0,001$). При этом по уровню глюкозы и холестерина группы были сопоставимы ($p>0,05$). По результатам ЭхоКГ отмечено, что размеры левого предсердия преобладали в группе больных с ППС (5,1 [4,7;5,5] см), а меньшие параметры прослеживались в группе с подозрением на ИБС (4,1 [3,7;4,5] см; $p<0,001$). Конечный диастолический размер ЛЖ в группе пациентов с подозрением на ИБС также уступал данным параметрам в других группах ($p<0,001$). При этом конечный систолический размер, объемные показатели ЛЖ и диаметр восходящего отдела аорты были выше в группе больных с ИМ в анамнезе, по отношению к данным параметрам в остальных группах ($p<0,05$). Соответственно, ФВЛЖ была достоверно ниже в группе пациентов, ранее перенесших ИМ ($p<0,001$).

При оценке результатов СМ-ЭКГ отмечено (табл. 4), что данное исследование чаще выполнялось больным групп с ППС (62,8%) и с НРиП (49,4%) по сравнению с другими группами — 28,1%; 19,9% и 16,6%, соответственно, ($p<0,001$). При этом признаки СКН преимущественно регистрировались в группе пациентов с подозрением на ИБС ($p=0,001$). Велоэргометрия проводилась довольно редко во всех группах (от 2,3 до 11,1% случаев), и ее показатели не выявили значимых межгрупповых различий ($p>0,05$).

Анализ результатов КАГ показал (табл. 5), что отсутствие поражения коронарного русла с большей частотой прослеживается в группах больных с ППС (76,6%) и в НРиП (67,1%; $p<0,001$). Незначимые стенозы КА реже отмечались в группах пациентов с ИМ в анамнезе и с ППС ($p=0,004$). При этом гемодинамически значимые стенозы КА достоверно чаще регистрировались в группах больных перенесших ранее ИМ и с поражением ПАБ, по отношению

Таблица 5

Результаты коронарной ангиографии в выделенных группах

Показатели, n (%)	Группа 1 Больные с подозрением на ИБС (n=288)	Группа 2 Больные с ИМ в анамнезе (n=277)	Группа 3 Больные с атеросклеротическим поражением ПАБ (n=18)	Группа 4 Больные с приобретенными пороками сердца (n=43)	Группа 5 Больные с нарушениями ритма и проводимости (n=85)	p
Отсутствие поражения КА	109 (37,9)	32 (11,6)*	3 (16,7)	33 (76,7)* [§]	57 (67,1)* [§]	<0,001
Незначимое поражение КА (стенозы <60%)	51 (17,7)	25 (9,0)*	4 (22,2)	1 (2,3)* [§]	13 (15,3)*	0,004
Пограничное поражение КА (стенозы 60-69%)	11 (3,8)	8 (2,9)	1 (5,6)	1 (2,3)	1 (1,2)	0,730
Значимое поражение КА (стенозы ≥70%)	117 (40,6)	212 (76,5)*	10 (55,6) [†]	8 (18,6)* [§]	14 (16,5)* [§]	<0,001

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой 1, [†] — $p < 0,05$ в сравнении с группой 2, [§] — $p < 0,05$ в сравнении с группой 3, * — $p < 0,05$ в сравнении с группой 4.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАБ — периферический артериальный бассейн, КА — коронарная артерия.

к остальным группам — 40,6%; 76,5%; 55,6%; 18,6% и 16,5%, соответственно, ($p < 0,001$).

Обсуждение

При проведении плановой КАГ интактные КА выявлены у 32,9% пациентов. В отдельных же группах больных это число заметно различалось. Если среди обследованных с подозрением на ИБС интактные КА выявлены в 37,9% случаев, то у больных, перенесших инфаркт миокарда и при наличии некоронарного атеросклероза интактные КА прослеживались существенно реже, а у больных с пороками сердца и нарушениями ритма сердца — чаще.

При обследовании больных с подозрением на ИБС (именно эти данные приводят обычно в регистрах) частота выявления необструктивных форм поражения КА, как правило, была не меньше наблюдаемой в настоящем исследовании. В национальной базе данных США при плановой КАГ в 58,4% случаев выявлена необструктивная ИБС (стенозы до 50% или их отсутствие) [6]. При сопоставлении частоты выявления значимых поражений КА в отдельных центрах, она колеблется от 23% до 100% при медиане 45% [7]. В другом многоцентровом регистре при КАГ в среднем 41,9% больных имели интактные КА, чаще в муниципальных клиниках по сравнению с академическими (47,1% против 35,4%, $p < 0,001$), в отдельных госпиталях этот процент составлял от 18,4% до 76,9% [4]. В настоящем исследовании в группе больных, обследованных с подозрением на ИБС, частота выявления интактных КА (37,6%) была вполне сопоставима с этими данными.

В недавнем обзоре Гайсенек О. В. и др. [3] в отечественных работах приводится даже меньшая частота выявления интактных КА — от 19,6% до 23%. Вполне возможно, что дело здесь не только в более правиль-

ной оценке российскими врачами клинической картины у больных, но и в большей частоте в этой когорте больных с уже установленным диагнозом ИБС. Действительно, при обследовании пациентов перед корональными операциями при наличии симптомов стенокардии, инфаркта миокарда или чрескожного коронарного вмешательства в анамнезе значимые стенозы КА при КАГ выявляются в 2/3 случаев, при отсутствии этих факторов — только в 1/3 [8]. В нашем исследовании частота выявления значимого поражения КА у больных, перенесших инфаркт миокарда, была еще выше и составила 76%. Не удивляет также высокая частота стенозов КА различной выраженности у больных с некоронарным атеросклерозом, что вполне согласуется с опубликованными ранее исследованиями [9, 10] и составляет 83,3%. По данным экспертов Европейского общества кардиологов при наличии бессимптомного атеросклероза артерий нижних конечностей (ЛПИ $< 0,9$) или аневризме абдоминального отдела аорты гемодинамически значимое поражение КА выявляется до 50% случаев, а при наличии критической ишемии — до 90%. При бессимптомных стенозах каротидных артерий поражение КА выявляется до 25% случаев, при симптомных стенозах — более 70% (до 35%) [10].

Низкая частота выявления обструктивных поражений КА перед оперативным вмешательством при поражении клапанов сердца и нарушениях ритма известна была и ранее, но экспертами признается необходимость скринингового обследования для уменьшения частоты периоперационных осложнений. В частности, показаниями для КАГ при клапанных поражениях сердца являются подозрение на наличие ишемии миокарда (болевой синдром в болевой клетке, данные неинвазивных тестов), систолическая дисфункция левого желудочка, возраст более 40 лет у муж-

чин, постменопауза у женщин и наличие ≥ 1 фактора кардиоваскулярного риска (IC) [11].

Без сомнения, на частоту выявления интактных КА в том или ином центре оказывают влияние и другие факторы. Отмечены различия в выявлении значимых стенозов КА в зависимости от врача, проводящего КАГ (реже — у врачей инвазивной диагностики, чаще — у врачей-интервенционистов), от типа клиники (реже — в диагностических центрах, чаще — в клиниках с наличием всех видов реваскуляризации, включая коронарное шунтирование; а также реже — в муниципальных клиниках по сравнению с академическими) [4, 12]. Однако более существенное влияние на процент выявления больных с интактными КА, по-видимому, оказывают преимущественные показания для КАГ в том или ином центре.

Так, большой процент больных с обструктивным поражением КА при плановой КАГ может свидетельствовать вовсе не о более правильном отборе больных на КАГ. Наоборот, это может быть признаком того, что в данном центре на КАГ больные попадают с запущенными формами ИБС, с перенесенным инфарктом миокарда либо с распространенным атеросклерозом с поражением не-КА.

Тем не менее, можно ли снизить число КАГ с интактными КА? Думается, что да. У пациентов с пороками сердца и нарушениями ритма в этом может помочь оценка состояния КА с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) — ангиографии [7, 13, 14]. Например, в исследовании бразильских авторов плановая КАГ была проведена 1892 больным, частота выявления стенозов КА более 50% составила 57%, она была выше при использовании анатомических тестов по сравнению с функциональными (81,3% против 57,1%; $p=0,001$) [14]. Также по данным многоцентрового регистра ACIC отмечена сильная корреляция результатов КАГ с данными МСКТ-ангиографии КА (ОР 9,09; 95% ДИ 5,57–14,8; $p<0,001$), но не с результатами стресс-тестов (ОР 0,79; 95% ДИ 0,56–1,11; $p=0,17$) [13]. Более точное место данной диагностической стратегии поможет установить проводимое в настоящее время проспективное рандомизированное исследование по сравнению эффективности функциональных тестов (нагрузочная ЭКГ, сцинтиграфия миокарда или стресс-ЭхоКГ) и анатомической оценки с помощью 64-срезовой МСКТ-ангиографии КА [15].

Сложнее дело обстоит у лиц с подозрением на ИБС. В зарубежных работах используется как оценка предтестовой вероятности ИБС [16, 17], так и проведение неинвазивных тестов. В последнем случае применяется как морфологическая оценка КА, так и функциональная оценка коронарного резерва с помощью контроля ЭКГ или визуализации состояния миокарда [14]. Следует отметить, что в настоящей работе, как зачастую и в других российских цент-

рах, отбор больных на КАГ проводился преимущественно с помощью клинической оценки болевого синдрома. Однако по сравнению с зарубежными исследованиями значимых различий в эффективности отбора больных на плановую КАГ не обнаружено. Почему же так произошло?

Оценка предтестовой вероятности ИБС по рекомендуемой шкале существенно завышает риск выявления значимых поражений КА как в целом по группе (18 против 51 для 50% стенозов КА, 10 против 42 для 70% стенозов КА; $p<0,001$), так и отдельно для больных с атипичной стенокардией (15 против 47 для 50% стенозов КА, 7 против 37 для 70% стенозов КА) и типичной стенокардией (29 против 86 для 50% стенозов КА, 19 против 71 для 70% стенозов КА) [16]. Сходные данные отмечены и в нашей работе, особенно для групп с подозрением на ИБС, с пороками сердца и нарушениями ритма. Поэтому предлагается использовать более сложные шкалы для оценки риска выявления ИБС, например, новую шкалу GRS (GlobalRiskScore). При низких значениях по этой шкале, неинвазивных тестах низкого риска или при отсутствии симптомов стенокардии обследуемые только в 8% имели значимые стенозы КА, в то время как при высоких значениях GRS 44% больных имели такое поражение [17]. Хотя такой подход еще требует дополнительной клинической апробации, но с одним уже можно согласиться, что предлагаемая экспертами шкала Diamond-Forrester [1, 2], по-видимому, не годится для точной оценки предтестовой вероятности ИБС.

С неинвазивными тестами дело обстоит не лучше. Посредством мета-анализа было показано, что диагностическая точность нагрузочных тестов зависела от возраста, пола, клинических характеристик, вида нагрузочного теста, а также от используемого протокола теста [18, 19]. Так, у больных с однососудистым поражением нагрузочные тесты с постепенным увеличением нагрузки зачастую не выявляют ишемию миокарда, несмотря на наличие симптомов стенокардии, возникающих при каких-то особых условиях. В таких случаях клиническая оценка больного может оказаться более точной, чем неинвазивные тесты. Неудивительно, что по недавно опубликованным данным обширного регистра с включением 661063 больных результаты неинвазивных тестов имели минимальную дополнительную ценность по сравнению с клиническими факторами для прогнозирования выявления гемодинамически значимых стенозов КА [6]. С этим вполне согласуются данные, приводимые Гайсенок О. В. и др., что частота выявления признаков ишемии миокарда у больных с ангиографически доказанной ИБС при проведении опроса больного (96,2%) не уступала данным, полученным при проведении пробы на тредмиле (94,2%), и была выше, чем при проведе-

нии СМ-ЭКГ — 73,1% [3]. Соответственно, при неинвазивной диагностике ИБС следует не только опираться на современные методы визуализации миокарда и КА (стресс-ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда, МСКТ-ангиография КА), но при проведении тестов с физической нагрузкой надо учитывать физическое состояние больного и выраженность клинической картины для подбора наиболее подходящего протокола тестирования [18].

Заключение

Среди обследованных пациентов у 32,9% отсутствовали стенозы КА при плановой КАГ. Наибольшее число интактных КА выявлено при предоперационном обследовании больных с пороками сердца (76,7%) и с нарушениями ритма сердца (67,1%), наи-

меньшее — у больных с постинфарктным кардиосклерозом (11,6%) и стенозами в некоронарных артериальных бассейнах (16,7%). При обследовании больных с подозрением на ИБС интактные КА выявлены в 37,9% случаев. Различия в частоте выявления обструктивного поражения КА могут быть обусловлены, соответственно, как контингентом обследуемых больных, так и организацией отбора больных на КАГ. Для уменьшения частоты выявления интактных КА следует тщательно оценивать клиническую симптоматику у пациентов, использовать более точные методики расчета предтестовой вероятности ИБС. В качестве неинвазивных тестов следует применять адекватные протоколы функциональных тестов с визуализацией или оценку состояния КА с помощью МСКТ.

Литература

- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014; 35(37): 2541-619.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949-3003.
- Gaisenok OV, Martsevich SYu. Determination of Indications for Coronary Angiography in Asymptomatic Patients and Patients With Stable Angina. *Kardiologija.* 2014; 10: 57-62. Russian (Гайсёнок О.В., Марцевич С.Ю. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией. *Кардиология.* 2014; 10: 57-62).
- Levitt K, Guo H, Wijeyesundera HC, et al. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography. *Am Heart J.* 2013; 166(4): 694-700.
- Ko DT, Tu JV, Austin PC, et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease among patients undergoing elective coronary catheterization in New York State and Ontario. *JAMA.* 2013; 310(2): 163-9.
- Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J.* 2014; 167(6): 846-52.
- Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(8): 801-9.
- Thalji NM, Suri RM, Daly RC, et al. Assessment of coronary artery disease risk in 5463 patients undergoing cardiac surgery: when is preoperative coronary angiography necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(5): 1055-63, 1064.
- Arakelyan VS, Bortnikova NV, Papitashvili VG. Impact of cardiac risk factors on treatment strategy for patients with coronary artery disease and aortoiliac lesions. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij.* 2013; 4: 77-82. Russian. (Аракелян В.С., Бортникова Н.В., Папиташвили В.Г. Оценка влияния кардиальных факторов риска на тактику лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением аорто-подвздошного сегмента и коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013; 4: 77-82).
- Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014; 35(17): 1112-9.
- Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). ESC/EACTS. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2451-96.
- Wijeyesundera HC, Qiu F, Bennell MC, et al. Impact of system and physician factors on the detection of obstructive coronary disease with diagnostic angiography in stable ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7(5): 648-55.
- Chinnaiyan KM, Raff GL, Goraya T, et al. Coronary computed tomography angiography after stress testing: results from a multicenter, statewide registry, ACIC (Advanced Cardiovascular Imaging Consortium). *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(7): 688-95.
- Borges Santos M, Ferreira AM, de Araújo Gonçalves P, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease: an analysis of the ACROSS registry. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32(6): 483-8.
- Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J.* 2014; 167(6): 796-803.
- Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation.* 2011; 124(22): 2423-32, 1-8.
- Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, et al. Assessment of the new appropriate use criteria for diagnostic catheterization in the detection of coronary artery disease following noninvasive stress testing. *Int J Cardiol.* 2014; 170(3): 371-5.
- Sandrikov VA, Kulagina TYu, Vardanyan AA, et al. New Approach to the Estimation of the Left Ventricle Diastolic and Systolic Functions in Patients with the IHD. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2007; 1: 44-54. Russian (Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Варданян А.А. и др. Новый подход к оценке систолической и диастолической функций левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2007; 1: 44-54).
- Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, et al. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5): 477-92.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА БИОМАРКЕРОВ В КРОВИ У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Каштанова Е. В.¹, Чернявский А. М.², Полонская Я. В.¹, Стахнёва Е. М.¹, Кургузов А. В.², Мурашов И. С.², Каменская О. В.², Рагино Ю. И.¹

Цель. Изучить взаимосвязь показателей окислительно-антиоксидантного статуса, липидного и углеводного обмена и оценить влияние этих маркеров на нестабильность атеросклеротических очагов в коронарных артериях.

Материал и методы. В исследование были включены 104 пациента — мужчины, средний возраст — 60,74±8,1 лет, которые были разделены на контрольную (без ИБС) и основную группу с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом и ИБС. Основная группа, была разделена на 2 подгруппы. В первую были включены 38 мужчин, у которых были нестабильные атеросклеротические бляшки, во вторую — 34 мужчины, у которых обнаружены только стабильные в коронарных артериях. Во всех образцах сыворотки определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА); резистентность липопротеинов низкой плотности (ЛНП) к окислению, общую степень окислительного стресса; содержание в ЛНП ретинола, β-каротина; общий холестерин (ХС); холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП); холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП); триглицериды (ТГ); глюкозу; уровни С-пептида и инсулина. Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS (13.0).

Результаты. У мужчин с коронарным атеросклерозом по сравнению с контрольной группой из исследуемого комплекса липидно-липидопротеиновых, углеводных и окислительно-антиоксидантных биомаркеров в крови оказались повышенными ХС ЛНП, ТГ, apoB, соотношение apoB/apoA, ЛП (a), С-пептид, степень окислительного стресса и снижены ХС ЛВП, ретинол, β-каротин и резистентность ЛНП к окислению. Наличие нестабильных атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке обуславливало взаимосвязь ХС ЛВП с ТГ ($p<0,01$) и с резистентностью ЛНП к окислению ($p<0,05$). В то время как во второй подгруппе уровень ХС-ЛВП коррелировал с ХС ЛНП ($p<0,01$), β-каротином и ретинолом ($p<0,05$). При изучении взаимосвязи липидного и углеводного обмена была выявлена связь уровня глюкозы с такими показателями как ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ ($p<0,01$), apo B, ЛП (a) и apoB/apoA ($p<0,05$).

Заключение. Полученные данные указывают на связь показателей липидного, углеводного обмена и окислительно-антиоксидантного статуса с развитием коронарного атеросклероза и возможностью дестабилизации атеросклеротических очагов.

Ключевые слова: атеросклероз, биомаркеры, липиды, антиоксиданты, окисление.

¹ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск; ²ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каштанова Е. В. — к.б.н, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Чернявский А. М. — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, Полонская Я. В.* — к.б.н, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Стахнёва Е. М. — к.б.н, н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Кургузов А. В. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, Мурашов И. С. — м.н.с. лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии, Каменская О. В. — д.м.н., зав. лабораторией клинической физиологии, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yana-polonskaya@yandex.ru

apoA — аполипопротеин А, apoB — аполипопротеин В, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, ЛП(a) — липопротеин (a), МДА — малоновыйдиальдегид, окЛНП — окисленные липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Рукопись получена 19.01.2015
Рецензия получена 26.02.2015
Принята к публикации 05.03.2015

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 60–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-60-64>

THE ASSESSMENT OF BIOMARKER COMPLEX IN MEN WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Kashtanova E. V.¹, Chernjavsky A. M.², Polonskaya Ya. V.¹, Stakhneva E. M.¹, Kurguzov A. V.², Murashov I. S.², Kamenskaya O. V.², Ragino Yu. I.¹

Aim. To study relation of antioxidant status, lipid and carbohydrate metabolism and to evaluate the influence of these factors on coronary atherosclerotic lesions vulnerability.

Material and methods. Totally, 104 men included — mean age 60,74±8,1 y., selected to control (non-CHD) and main group with angiographically verified coronary atherosclerosis and CHD. Main group was divided to 2 subgroups. The first included 38 men, who had unstable plaques, the second — 34 men who had been diagnosed only stable plaques in coronary arteries. In all serum specimens we measured: malonic dialdehyde concentration (MD); oxidation resistance of low density lipoproteins (LDL), general level of oxidation stress; level of retinol, β-carotene in LDL; total cholesterol; high density cholesterol (HDL); cholesterol of low density lipoproteins (LDL); triglycerides (TG); glucose; C-peptide and insulin. Statistics was done on the SPSS software (13.0).

Results. In men with coronary atherosclerosis, comparing to the control group, among the studied complex of lipid-lipoprotein, carbohydrate and oxidation-antioxidant biomarkers in blood there were elevated LDL, TG, ApoB, relation ApoB/ApoA, LP(a), C-peptide, grade of oxidation stress and CHDL level decreased, as retinol, β-carotene and LDL resistance to oxidation. Existence of unstable atherosclerotic lesions in vessel

wall determined interrelation of CHDL with TG ($p<0,01$) and resistance of LDL to oxidation ($p<0,05$). Also, as in the second subgroup the level of CHDL correlated with LDL ($p<0,01$), β-carotene and retinol ($p<0,05$). While studying the relation of lipid and carbohydrate metabolisms there was relation of glucose level with those parameters as CHDL, LDL, TG ($p<0,01$), apo B, LP(a), ApoB/ApoA ($p<0,05$).

Conclusion. The data obtained in the study points on the relation of parameters of lipid, carbohydrate and oxidation-antioxidant status with coronary atherosclerosis development and possibility of atherosclerotic lesion instability.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 60–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-60-64>

Key words: atherosclerosis, biomarkers, lipids, antioxidants, oxidation.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine of Siberian Division of RAS, Novosibirsk;
²E.N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Патологические процессы, протекающие в организме при атеросклерозе, характеризуются последовательными стадиями развития. На каждом этапе формируются биомолекулы, принадлежащие к различным семействам и отражающие специфику тех или иных процессов в ходе развития заболевания. Обнаружение таких биомолекул в крови позволяет судить о патологических процессах, протекающих в сосудистом русле и могут являться ранними биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Развитие атеросклероза, по современным представлениям, тесно связано с нарушением углеводного и липидного обмена. Весьма важным фактором в прогрессировании этого процесса является нарушение окислительно-антиоксидантной системы, образование в крови и в сосудистой стенке богатых холестерином модифицированных липопротеинов низкой плотности вследствие индуцированной гиперпродукции активных кислородных метаболитов.

Цель: изучить взаимосвязь показателей окислительно-антиоксидантного статуса, липидного и углеводного обмена и оценить влияние этих маркеров на нестабильность атеросклеротических очагов в коронарных артериях.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИ терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАН (ФГБНУ НИИТПМ СО РАН) и Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России (ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина) на 2011–2016 гг. Проведение исследования было одобрено этическими комитетами обоих учреждений. В исследование были включены 104 мужчины (средний возраст — $60,74 \pm 8,1$ лет). Критериями исключения пациентов из исследования были: инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 6 месяцев, острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, почечная недостаточность, активные заболевания печени, онкологические заболевания, гиперпаратиреоз. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании. В основную группу были включены 72 больных со стабильной стенокардией напряжения и многососудистым поражением коронарного русла по данным коронарографии, поступивших в клинику ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина на операцию коронарного шунтирования. В ходе операции у них была проведена эндартериоэктомия из коронарной(ых) артерии(й). Гистологический анализ фрагментов интимы и меди коронарных артерий выявил наличие стабильных и нестабильных атеросклеротических

бляшек. Нестабильная атеросклеротическая бляшка определялась как повреждённая бляшка с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм) с крупным липидным ядром ($>40\%$). Все пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы. В первую были включены 38 мужчин, у которых во фрагментах интимы и меди коронарной артерии были обнаружены нестабильные атеросклеротические бляшки, во вторую — 34 мужчины, у которых были обнаружены только стабильные. В контрольную группу были включены 32 мужчины, проходившие скрининговое обследование в клинике НИИТПМ СО РАН без ишемической болезни сердца (ИБС), по клинико-функциональным (запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду) и валидизированным эпидемиологическим (в т.ч. кардиологический опросник Роуз) критериям.

У всех мужчин однократно утром натощак проводился забор крови из вены для получения сыворотки. Во всех образцах сыворотки определяли окислительные биомаркеры: концентрацию малонового диальдегида (МДА); резистентность липопротеинов низкой плотности (ЛНП) к окислению и общую степень окислительного стресса; уровни антиоксидантов (содержание в ЛНП ретинола, β -каротина). Общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицериды (ТГ) и глюкозу исследовали энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов BioconFluitest (Германия). Методами иммуноферментного анализа определяли в сыворотке крови уровни С-пептида и инсулина на анализаторе Multiscan EX (Финляндия). Степень окислительного стресса определяли в сыворотке крови при помощи теста FORT, считывающего окислительные повреждения свободными радикалами колориметрическим методом на анализаторе FORMPlus (Callegari, Италия).

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в выделенных из сыворотки крови ЛНП определяли по исходному уровню концентрации маркера перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и резистентности ЛНП к окислению через 30 минут инкубации ЛНП с ионами меди *in vitro* фотометрическим методом на спектрофотометре (Unico 1201, США). ЛНП получали из сыворотки методом осаждения с буферным гепарином, промывали и растворяли в 1 М растворе NaCl. Окислительную модификацию ЛНП проводили в изотоническом растворе NaCl, содержащем ионы Cu^{2+} при 37°C . Оценку степени окислительной модификации ЛНП проводили до окисления и после 30 мин инкубации ЛНП.

Таблица 1

**Содержание показателей липидного и углеводного обмена в сыворотке крови
у мужчин основной и контрольной групп ($M \pm m$)**

Исследуемые показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
ХС (мг/дл)	209,00±6,31	204,13 ±4,61	0,636
ХС ЛВП (мг/дл)	34,53±1,23	54,5±3,17**	0,000
ХС ЛНП (мг/дл)	132,61±5,88	102,44±4,76*	0,006
ТГ (мг/дл)	177,63±14,96	98,13±4,99**	0,001
Апо А1 (мг/дл)	129,34±4,22	132,63±8,17	0,694
Апо В (мг/дл)	117,16±4,54	90,28±1,88**	0,000
АпоВ/АпоА	0,96±0,04	0,76±0,05*	0,011
ЛП (а) (мг/дл)	30,62±3,91	19,77±0,84	0,067
Глюкоза (мм/л)	5,7±0,19	5,45±0,08	0,414
С-пептид (нг/мл)	2,17±0,2	0,23±0,11**	0,000
Инсулин	5,95±0,67	4,98±0,83	0,421

Примечание: сравнение с основной группой: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$.

Концентрации антиоксидантных маркеров: ретинола, β -каротина в ЛНП определяли флюорометрическим методом на спектрофлюорометре “VersaFluor” (Bio-Rad, США) [1].

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS (13.0). Значения в таблицах представлены как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между средними значениями оценивали с использованием t -критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) или критерия Манна-Уитни (для признаков с ненормальным распределением). Корреляционные связи оценивали с помощью критериев Спирмена и Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка уровней липидных биомаркеров крови исследуемых групп была проведена нами с ориентиром на оптимальные (условно нормальные) значения, указанные в Российских рекомендациях ВНОК 2012г [2], а именно: уровни общего ХС < 190 мг/дл, ХС ЛНП < 115 мг/дл, ТГ < 150 мг/дл, ХС ЛВП > 40 мг/дл, ЛП (а) < 30 мг/дл. Характеристика уровней липидных и углеводных биомаркеров в крови представлена в таблице (табл. 1).

Уровень общего холестерина в основной группе в среднем составил $209 \pm 6,31$ мг/дл и был выше рекомендуемых критериев у 53% пациентов. Достоверной разницы в исследуемых группах выявлено не было. Уровень ХС ЛВП в основной группе ($34,53 \pm 1,23$ мг/дл) был достоверно ниже $p < 0,01$, чем в контрольной группе ($54,5 \pm 3,17$ мг/дл). Так в основной группе содержание ХС ЛВП было ниже рекомендуемых критериев у 75,9% мужчин, в то время как в контрольной

группе у всех мужчин уровень ХС-ЛВП был выше 40 мг/дл. Уменьшение в крови концентрации ХС ЛВП может играть существенную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, т.к. эти частицы участвуют в переносе ХС из тканей обратно в печень и тем самым препятствуют развитию атеросклеротического поражения. Проведение корреляционного анализа показало наличие различных корреляционных связей ХС ЛВП с другими исследуемыми маркерами при разделении группы с коронарным атеросклерозом на подгруппы. Наличие нестабильных атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке обуславливало взаимосвязь ХС ЛВП с ТГ ($p < 0,01$) и с резистентностью ЛНП к окислению ($p < 0,05$). В то время как во второй подгруппе уровень ХС ЛВП коррелировал с ХСЛНП ($p < 0,01$), β -каротином и ретинолом ($p < 0,05$). Полученные результаты могут говорить о специфике течения заболевания в зависимости от стабилизации и дестабилизации атеросклеротических поражений.

При сравнительном изучении показателей ХС ЛНП были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами. Уровень ХС ЛНП в основной группе составил $132,61 \pm 5,88$ мг/дл, а в контрольной группе — $102,44 \pm 4,76$ мг/дл.

Согласно недавним исследованиям, измерение апоВ и апоА и, особенно, соотношений апоВ/апоА являются более информативными биомаркерами риска развития ИБС, чем ХС ЛНП, т.к. уровень апоВ отражает не только количество частиц ЛНП, но и количество других атерогенных апоВ, содержащих липопротеины, таких как ЛОНП и ЛПП [3-6]. В эпидемиологическом исследовании INTERHEART это соотношение, превышающее единицу, было главным предиктором развития ИМ. Уровень апоВ у мужчин основной группы был достоверно выше ($p < 0,01$), чем у мужчин контрольной группы и составил $117,16 \pm 4,54$

Таблица 2

Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, их устойчивость к окислению (нмоль МДА/мг ЛНП) и концентрация в них антиоксидантов у мужчин основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
FORT (ммоль/л)	2,81±0,14	1,67±0,18**	0,000
Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нмоль МДА/мг белка ЛНП	3,32±0,42	2,01±0,35	0,066
Резистентность ЛНП к окислению (нм МДА/мг белка ЛНП)	24,71±1,96	15,0±0,88**	0,003
Ретинол (мкг/мг белка ЛНП)	0,94±0,09	197,3±47,16**	0,000
β-каротин (мкг/мг белка ЛНП)	35,4±3,93	87,89±8,97**	0,000

Примечание: сравнение с основной группой: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$.

и $90,28 \pm 1,88$ мг/дл, соответственно. При этом у 68,4% мужчин основной группы и у 13,3% контрольной группы содержание апоВ было выше рекомендуемых значений (РКО, 2012). По соотношению апоВ/апоА-нами были выявлены значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0,01$).

Изучение уровня ЛП (а) между исследуемыми группами показало недостоверные отличия ($p = 0,067$). Так уровень ЛП (а) в основной группе составил $30,62 \pm 3,91$ мг/дл, а в контрольной — $19,77 \pm 0,84$ мг/дл. Рассмотрение основной группы в зависимости от наличия нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек выявило повышение ЛП (а) в 2 раза у мужчин со стабильными атеросклеротическими поражениями ($p < 0,05$). В настоящее время липопротеин(а) рассматривается как независимый биохимический маркер атеросклероза.

Уровень С-пептида был значительно выше у мужчин основной группы в сравнении с мужчинами-контрольной группы ($p < 0,001$). Различий в показателях глюкозы и инсулина в сыворотке крови основной и контрольной групп выявлено не было. При изучении взаимосвязи липидного и углеводного обмена была выявлена связь уровня глюкозы с такими показателями как ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ ($p < 0,01$), апоВ, ЛП (а) и апоВ/апоА ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о совокупном вкладе данных обменов в развитие атеросклероза.

Одним из ведущих патогенетических компонентов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза является окислительный стресс. ЛНП являются липидами наиболее “атерогенной” фракции, поскольку в наибольшей степени подвержены перекисной модификации. Повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛНП и их сниженная устойчивость к окислению часто выявляются у лиц с ИБС и коронарным атеросклерозом [7–9].

В нашем исследовании при определении общей оценки окислительного стресса в крови мы получили следующие результаты: у пациентов контрольной

группы уровень окислительных повреждений составил $1,67 \pm 0,18$ ммоль/л, а у пациентов с коронарным атеросклерозом — $2,81 \pm 0,14$ ммоль/л (табл. 2). Таким образом, разница с контролем составила 75% ($p < 0,001$). При этом исходный уровень МДА в крови составил $2,01 \pm 0,35$ и $3,32 \pm 0,42$ нмоль МДА/мг белка ЛНП, соответственно. Кроме определения исходного уровня МДА мы исследовали резистентность ЛНП к окислению. Через 30 минут инкубации ЛНП с ионами меди концентрация МДА составила у пациентов с коронарным атеросклерозом $24,71 \pm 1,96$ нмоль МДА/мг белка ЛНП, а в контрольной группе — $15,0 \pm 0,88$ нмоль МДА/мг белка ЛНП. Исходная концентрация МДА у больных на 65% выше, а резистентность ЛНП к окислению уменьшается на 64%. То есть происходит активация окислительных процессов у пациентов с коронарным атеросклерозом. Окислительный стресс характеризуется не только резким увеличением в крови продуктов ПОЛ, но и истощением антиоксидантной защиты организма и, в первую очередь, компонентов жирорастворимого звена — таких, как ретинол, α-токоферол, β-каротин [10, 11].

Содержание ретинола у мужчин основной группы составило $0,94 \pm 0,09$ мкг/мг белка ЛНП, в контрольной группе — $197,3 \pm 47,16$ мкг/мг белка ЛНП. При этом уровень β-каротина в контрольной группе составил $87,89 \pm 8,97$ мкг/мг белка ЛНП, а у пациентов основной группы — $35,4 \pm 3,9$ мкг/мг белка ЛНП.

Полученные результаты указывают на связь показателей липидного, углеводного обмена и окислительно-антиоксидантного статуса с развитием коронарного атеросклероза и возможностью дестабилизации атеросклеротических очагов, причём наибольший вклад, по нашим данным, вносят окислительно-антиоксидантные маркеры. Исследования в данном направлении, свидетельствующие о повышенных или пониженных концентрациях в крови, либо о значимых независимых ассоциациях уровней биомаркеров, позволят получить теоретические основы для разработки новых подходов к профилактике и лечению атеросклероза.

Литература

1. RaginoYul, Kashtanova EV. A simple method for estimating the concentration of vitamins E and A in low-density lipoproteins. Klin. Lab. diag. 2002; 12: 11-4. Russian (Рагино Ю.И., Каштанова Е.В. Простой способ оценки концентрации витаминов Е и А в липопротеинах низкой плотности. Клин. лаб. диаг. 2002; 12: 11-4).
2. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Moscow. Russ J Cardiol. 2012; 4(96). Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96)).
3. Cromwell WC, Barringer TA. Low-density lipoprotein and apolipoprotein B: clinical use in patients with coronary heart disease. Curr. Cardiol. Rep. 2009; 11(6): 468-75.
4. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. J Med. Res. 2009; 130(4): 361-8.
5. Haas MJ, Mooradian AD. Regulation of high-density lipoprotein by inflammatory cytokines: establishing links between immune dysfunction and cardiovascular disease. Diabetes Metab. Res. Rev. 2010; 26(2): 90-9.
6. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Prediction of cardio- and cerebro-vascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis and low HDL-cholesterol. Atherosclerosis 2008; 200: 389-95.
7. Stocker R, Keaney JF. New insights on oxidative stress in the artery wall. J Thromb. Haemost. 2005; 3(8): 1825-34.
8. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. J Lipid Res. 2009; Suppl: S376-S381.
9. Ragino Yul, Polonskaya YaV, Semaeva EV. Atherogenic oxidative and structural modification of low density lipoproteins in men with coronary atherosclerosis. Cardiology 2007; 11: 14-9. Russian (Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Семаева Е.В. и др. Атерогенные окислительная и структурная модификации липопротеинов низкой плотности у мужчин с коронарным атеросклерозом. Кардиология 2007; 11: 14-9).
10. Zou Yu, Wang D-H, Sakano N, et al. Associations of Serum Retinol, α -Tocopherol, and γ -Tocopherol with Biomarkers among Healthy Japanese Men. Int. J. Environ. Res. Public Health 2014; 11: 1647-60.
11. Vardi M, Levy NS, Levy AP. Vitamin E in the prevention of cardiovascular disease: the importance of proper patient selection. J Lipid Res. Sep 2013; 54(9): 2307-14.

Министерство здравоохранения Самарской области Самарский государственный медицинский университет Российское кардиологическое общество

21-22 октября 2016 года

Самара

5-я Всероссийская конференция

“Противоречия современной кардиологии:
спорные и нерешенные вопросы”

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Артериальная гипертензия.
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Острый коронарный синдром
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Хроническая сердечная недостаточность
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
- Интервенционная кардиология
- Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2016г на e-mail: duplyakov@yahoo.com или samaracardio@micепartner.ru

Место проведения: г. Самара, ул. А. Толстого, д. 99, Отель “Холидей Инн”.

Языки конференции: русский и английский.

Регистрационный взнос: бесплатно.

Требования к оформлению тезисов:

• Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции www.samaracardio.ru согласно указанным на сайте правилам.

- Подача тезисов открывается **01 апреля 2016 года.**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2016 года.**

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

Организационные вопросы: ООО “Майс-партнер”, Репина Анна Юрьевна

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

ФОРМЫ УЧАСТИЯ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ:
Научная сессия молодых исследователей

Необходимо подать статью с результатами исследований (по любому из направлений работы конференции) и короткое резюме о себе (до 250 слов) на почту samaracardio@micепartner.ru.

Рекомендуемая структура работы: вступление, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение (объемом до 4 страниц). Короткие тезисы работы с аналогичной структурой также необходимо подать на сайте www.samaracardio.ru в разделе — тезисы.

Лучшие работы будут представлены на модерлируемой постерной сессии.

Научная сессия “Редкие клинические случаи”

Для участия необходимо подать тезисы с описанием клинического случая (объем до 500 слов). Рекомендуемая структура: вступление, описание случая, обсуждение, заключение по применению в клинической практике. Лучшие клинические случаи будут отобраны для представления на модерлируемой постерной сессии.

Впервые планируется проведение сессии студентов медицинских вузов!

Необходимо подать тезисы с результатами исследований (по любому из направлений работы конференции) и короткое резюме о себе (до 250 слов) на почту samaracardio@micепartner.ru. Рекомендуемая структура тезисов: вступление, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение (объемом до 1 страницы). Лучшие работы будут представлены на модерлируемой постерной сессии.

ТИП ЛИЧНОСТИ Д И УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС

Сумин А. Н., Осокина А. В., Федорова Н. В., Райх О. И., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л.

Цель. Изучить уровень биомаркеров субклинического воспаления у больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д.

Материал и методы. У 62 пациентов со стабильной ИБС перед плановой операцией КШ определена концентрация: матриксных металлопротеиназ -2, -3, -9, тканевого ингибитора матриксных протеиназ -1, -2, С-реактивного белка, растворимого CD40 лиганда, фактора некроза опухоли- α . Для дальнейшего изучения были выделены две группы: I группа (n=27) — пациенты с наличием типа Д и II группа (n=35) — пациенты с типом не Д. Определение типа личности проводилось с использованием опросника DS-14. Пациентам предлагались 14 вопросов и 5 вариантов ответов на них. Подсчет баллов производился по двум шкалам: негативная возбудимость и социальное подавление. Тип Д устанавливался при наличии 10 баллов и более по каждой из шкал. Всем пациентам были проведены: общий и биохимический анализы крови, эхокардиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и коронарная ангиография.

Результаты. При межгрупповом сравнении обе группы были сопоставимы по большинству анамнестических и клинических показателей. Не выявлено различий и по данным инструментального обследования. У пациентов с типом Д отмечался более низкий уровень MMP-9 (соответственно 53,2 пг/мл и 66,5 пг/мл; $p=0,051$) и sCD40L (соответственно 2,8 нг/мл и 5,7 нг/мл; $p=0,013$) по сравнению с больными без типа Д. Уровень других биомаркеров в группах не различался, концентрации MMP-2 и ФНО- α были несколько выше среди больных с типом Д, остальных — среди пациентов без данного типа. Были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между наличием типа Д и такими маркерами, как MMP-9 и sCD40L.

Заключение. У больных ИБС, обследованных перед операцией коронарного шунтирования, наличие типа личности Д не сопровождалось повышением уровня маркеров субклинического воспаления по сравнению с больными без данного типа. У пациентов без типа личности Д отмечалось повышение концентрации маркеров тромбоцитарной активации, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-65-70>

Ключевые слова: тип личности Д, субклиническое неспецифическое воспаление, ишемическая болезнь сердца.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Осокина А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, Федорова Н. В. — н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Райх О. И. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sumian@kemcardio.ru

ДС — дуплексное сканирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КШ — коронарное шунтирование, КАГ — коронарная ангиография, КИМ — комплекс интима/медиа, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, MMP — матриксная металлопротеиназа, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СРБ — С-реактивный белок, TIMP — тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, ФНО — фактор некроза опухоли, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦДС БЦА — цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 27.10.2014

Рецензия получена 30.12.2014

Принята к публикации 12.01.2015

PERSONALITY TYPE D AND THE LEVEL OF SUBCLINICAL INFLAMMATION MARKERS IN CHD PATIENTS

Sumin A. N., Osokina A. V., Fedorova N. V., Raikh O. I., Khryachkova O. N., Barbarash O. L.

Aim. To study the level of biomarkers of subclinical inflammation in CHD patients with existence or absence of personality type D.

Material and methods. In 62 patients with stable CHD before planned CABG operation we assessed concentrations: of matrix metalloproteinases -2, -3, -9, tissue inhibitor of matrix proteases -1, -2, C-reactive protein, soluble CD40 ligand, tumor necrosis factor alpha. For further study we selected two groups: 1 group (n=27) — patients with type D and 2 group (n=35) — with non-D type. Personality type was defined with DS-14 questionnaire. Patients were asked 14 questions with 5 variants of responses to each. Counting of points was done by two scales: negative irritability and social suppression. Type D was set if 10 points and more by each of the scales. All patients underwent: general and biochemical blood tests, echocardiography, color duplex scanning of brachiocephalic arteries and coronary angiography.

Results. In intergroup comparison both groups were comparable by the most anamnestic and clinical parameters. There were no any differences in the instrumental assessments data. In type D patients there was higher level of MMP-9 (resp. 53,2 pg/mL and 66,5 pg/mL; $p=0,051$) and sCD40L (resp. 2,8 ng/mL and 5,7 ng/mL; $p=0,013$) comparing with those non-D-type. The level of other biomarkers in

groups did not differ, concentration of MMP-2 and TNF- α were slightly higher among type-D, of the others — among non-D-typers. There were also statistically significant negative correlations of type-D and MMP-9 and sCD40L.

Conclusion. In CHD patients, examined before coronary bypass operation, presence of type D personality was not followed by the increase of subclinical inflammation markers level comparing to patients without such type. In type-D patients there was increase of platelet activation markers activation, that associates with adverse outcomes in CHD.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 65–70

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-65-70>

Key words: type D personality, subclinical non-specific inflammation, ischemic heart disease.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Дистрессорный тип личности (тип Д) стали выделять у кардиологических больных с середины 90-х годов прошлого века. Отличительным признаком данного типа личности является сочетание негативной возбудимости и социального подавления, т.е. склонностью к переживанию отрицательных эмоций и непроявлению их выражения в межличностных контактах [1]. В настоящее время не вызывает сомнения негативное влияние типа личности Д на качество жизни у различных категорий больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Кроме того, известно, что больные с типом Д неохотно обращаются за медицинской помощью, негативно относятся к врачебным рекомендациям, чаще ведут нездоровый образ жизни [3]. Казалось бы, последние факторы вполне могли бы сопровождаться неблагоприятным влиянием типа личности Д на прогноз, однако это удавалось показать далеко не во всех исследованиях. Если в ряде публикаций выявлено негативное влияние типа личности Д на выживаемость больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и периферическим атеросклерозом, то в других работах таких закономерностей не отмечается [4]. Как следствие, продолжается поиск причин таких противоречивых результатов, в частности, отслеживается влияние типа Д на прогноз в отдельных когортах пациентов [5]. Еще одной возможностью для разрешения данного противоречия является изучение других возможных механизмов влияния типа личности Д на клиническое течение и прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях. Это и послужило предпосылкой для настоящего исследования, целью которого было изучить уровень биомаркеров у больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д.

Материал и методы

Анализируемая выборка составила 744 больных — 597 (80,2%) мужчин и 147 (19,7%) женщин, возраста 57,5 [51; 63] лет, обследованных в клинике НИИ КПССЗ СО РАМН перед операцией коронарного шунтирования (КШ) за период с 1 сентября 2010 по 1 марта 2011гг. Из них 507 (68,14%) пациентов были протестированы на наличие/отсутствие типа Д. Из этой когорты у 62 пациентов определена концентрация маркеров неспецифического субклинического воспаления: матриксных металлопротеиназ (ММР)-2, -3, -9, тканевого ингибитора матриксных протеиназ (ТИМР)-1, -2, С-реактивного белка (СРБ), растворимого CD40 лиганда (sCD40L), фактора некроза опухоли (ФНО)- α . Для дальнейшего изучения были выделены две группы: I группа (n=27) — пациенты с наличием типа Д и II группа (n=35) — пациенты с типом не Д.

Определение типа личности проводилось с использованием опросника DS-14. Пациентам предлагались 14 вопросов и 5 вариантов ответов

на них (неверно, скорее неверно, трудно сказать, пожалуй, верно, совершенно верно). Подсчет баллов производился по двум шкалам: NA (негативная возбудимость) и SI (социальное подавление). Тип Д устанавливался при наличии 10 баллов и более по каждой из шкал.

Всем пациентам были проведены стандартные предоперационные исследования — лабораторные (общий и биохимический анализы крови) и инструментальные (эхокардиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА). Коронарную ангиографию (КАГ) выполняли с помощью ангиографических установок Innova 3100 (GE, Германия) и Coroscor, оснащенных программой для проведения количественного анализа. Все ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через феморальный или радиальный артериальный доступы.

ЭхоКГ проводили с помощью эхокардиографа “Sonos 2500” (Hewlett Packard) методом двухмерной эхокардиографии, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием в соответствии с рекомендациями комитета стандартизации Американского общества специалистов по эхокардиографии (Henry W, et al.). Оценивали геометрические, структурно-геометрические и функциональные характеристики желудочков, а также параметры, характеризующие диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ).

Ультразвуковую доплерографию периферических артерий проводили на аппарате “SONOS-2500” (Hewlett Packard, США) электронным линейным датчиком 2,5 МГц в режиме двухмерной эхокардиографии. Толщину КИМ измеряли по передне-задней стенке общей сонной артерии с обеих сторон. Утолщением КИМ считали величину $\geq 0,9$ мм.

С помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) у пациентов оценивали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), отражающий жесткость сосудистой стенки, и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Содержание в сыворотке крови ММР-2, -3, -9, sCD40L, ФНО- α определяли с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США), уровня TIMP-1, -2 — с использованием наборов Bender MedSystems (Австрия), концентрацию СРБ — с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США) методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа.

Изученные группы больных были сопоставлены по клинко-anamnestическим, инструментальным и лабораторным показателям.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica, версия 7,0. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась

Таблица 1

**Клинико-анамнестические данные и лабораторные показатели
в группах больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д**

Показатели	Группа 1 "тип Д", n=27	Группа 2 "тип не Д", n=35	p
Возраст, (лет)	60 [55; 63]	59 [55; 62]	0,96
ИМТ, (кг/м ²)	28,5 [27; 30,7]	28 [24,3; 32,9]	0,97
Мужской пол, n (%)	23 (85,2)	28 (80)	0,42
Женский пол, n (%)	4 (14,8)	7 (20)	0,42
Высшее образование, n (%)	3 (11,1)	9 (25,7)	0,13
Среднее специальное образование, n (%)	12 (44,4)	14 (40)	0,72
Работающие, n (%)	6 (22,2)	14 (40)	0,13
Неработающие, n (%)	4 (14,8)	1 (2,8)	0,10
Пенсионеры работающие, n (%)	2 (7,4)	3 (8,5)	0,62
Пенсионеры неработающие, n (%)	15 (55,5)	17 (48,5)	0,58
Продолжительность ИБС (лет)	2 [1; 5,5]	4 [1; 9]	0,12
ПИКС в анамнезе, n (%)	18 (66,6)	23 (65,7)	0,93
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (7,4)	1 (2,8)	0,40
КЭЭ в анамнезе, n (%)	1 (3,7)	1 (2,8)	0,85
АГ, n (%)	23 (85,3)	32 (91,4)	0,44
Продолжительность АГ, (лет)	10 [2; 13]	10 [3; 20]	0,60
Гиперлипидемия, n (%)	14 (51,8)	18 (51,4)	0,97
Курение, n (%)	10 (37)	14 (40)	0,81
Сахарный диабет, n (%)	9 (33,3)	9 (25,7)	0,51
Заболевание периферических артерий	4 (14,8)	4 (11,4)	0,69
Общий холестерин (ммоль/л)	4,9 [3,7; 5,9]	5,15 [4,5; 5,8]	0,20
ЛПНП (ммоль/л)	2,5 [1,9; 3,6]	3,1 [2,6; 3,7]	0,04
ЛПВП (ммоль/л)	0,95 [0,83; 1,2]	0,97 [0,79; 1,13]	0,84
Триглицериды (ммоль/л)	1,73 [1,1; 2,3]	1,86 [1,45; 2,32]	0,34
ИА	3,6 [2,6; 5,0]	4,3 [3,6; 5,3]	0,06

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АГ — артериальная гипертензия, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ИА — индекс атерогенности.

с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Данные представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей — Me [LQ;UQ]. При анализе межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ для выявления факторов, ассоциированных с повышением уровня sCD40L, проводился по методу Спирмена. Уровень статистической значимости (p) был принят равным или <0,05.

Результаты

При межгрупповом сравнении обе группы были сопоставимы по большинству анамнестических и клинических показателей (табл. 1). Так, группы не различались по возрасту, полу, наличию инфарктов миокарда в анамнезе, сопутствующей артериальной гипертензии. Тем не менее, среди больных с типом личности Д по сравнению с больными без

типа Д заметно меньше было лиц с высшим образованием (соответственно 11,1% и 25,7%), больше неработающих в трудоспособном возрасте (соответственно 14,8% и 2%), хотя эти различия не достигали статистической значимости. Также пациенты с типом Д несколько чаще имели в анамнезе эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), у них чаще выявляли сахарный диабет (СД) 2-го типа и заболевания периферических артерий. По-видимому, небольшой объем обследованной выборки пациентов не позволял данным межгрупповым различиям достигнуть статистической достоверности. При оценке липидного комплекса среди больных с типом Д были ниже уровень холестерина ЛПНП (p=0,04) и индекс атерогенности (p=0,06) по сравнению с больными без типа Д.

По данным инструментального обследования (табл. 2) существенных межгрупповых различий не выявлено. При ЭхоКГ-исследовании структурные показатели у больных в группах были сопоставимы, однако в группе пациентов с типом Д наблюдалось

Таблица 2

Результаты инструментальных обследований в группах больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д

Показатели	Группа 1 "тип Д", n=27	Группа 2 "тип не Д", n=35	p
ЛП (см)	4,3 [3,9; 4,4]	4,2 [3,8; 4,5]	0,70
КСР (см)	4,3 [3,6; 5,4]	4,0 [3,4; 4,9]	0,22
КДР (см)	5,6 [5,4; 6,2]	5,6 [5,2; 6,2]	0,80
КСО (мл)	77,5 [55; 106]	69 [48; 102]	0,28
КДО (мл)	177 [145; 207]	156 [133; 194]	0,24
МЖП (см)	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,98
ЗСЛЖ (см)	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,91
ПЖ (см)	1,8 [1,8; 1,8]	1,8 [1,8; 1,8]	0,97
ПП (см)	4,6 [4,3; 5,1]	4,3 [3,5; 4,7]	0,13
Аорта (см)	3,5 [3,35; 3,8]	3,5 [3,3; 3,6]	0,19
ФВ ЛЖ (%)	54 [46; 62]	60 [46; 63]	0,57
Комплекс интима/медиа (мм)	1,1 [0,95; 1,25]	1,1 [1,0; 1,3]	0,98
Поражение ствола ЛКА >50%	5 (18,5)	6 (17,1)	0,57
1-сосудистое поражение, n (%)	5 (18,5)	8 (22,8)	0,46
2-сосудистое поражение, n (%)	10 (37)	13 (37,1)	0,99
3-сосудистое поражение, n (%)	12 (44,4)	14 (40)	0,72
СЛСИ справа	8,4 [7,8; 9,0]	8,05 [7,3; 9,2]	0,38
СЛСИ слева	8,35 [7,8; 9,0]	8,05 [7,3; 8,9]	0,29
ЛПИ справа	1,05 [0,86; 1,19]	1,09 [0,83; 1,11]	0,84
ЛПИ слева	1,0 [0,93; 1,10]	1,0 [0,60; 1,2]	0,82

Сокращения: ЛП — левое предсердие, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СЛСИ — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, ЛПИ — лodyжечно-плечевой индекс.

Таблица 3

Значения маркеров субклинического неспецифического воспаления в группах больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д

Показатели	Группа 1 "тип Д", n=27	Группа 2 "тип не Д", n=35	p
ММР-2, пг/мл	225,8 [199,2; 281,3]	199,9 [175,4; 259,7]	0,30
ММР-3, пг/мл	8,8 [7,7; 12,67]	9,09 [5,8; 14,9]	0,77
ММР-9, пг/мл	53,2 [42,1; 73,7]	66,5 [56,8; 75,0]	0,051
TIMP-1,	60,9 [44,6; 73,2]	63,3 [53,2; 72,8]	0,63
TIMP-2,	79,9 [65,4; 89,3]	76,05 [69,4; 86,6]	0,64
СРБ, мг/л	6,5 [3,5; 10,5]	7,08 [3,2; 14,1]	0,43
sCD40L, нг/мл	2,8 [1,3; 5,3]	5,7 [2,7; 8,6]	0,013
ФНО-α, пг/мл	8,3 [7,5; 9,3]	7,8 [7,53; 8,45]	0,20

Таблица 4

Корреляционные связи уровня биомаркеров с типом личности Д у больных ИБС

	Тип Д	
	r	p
ММР-2	0,13	0,30
ММР-3	0,037	0,77
ММР-9	-0,24	0,050
TIMP-1	-0,060	0,63
TIMP-2	0,058	0,65
СРБ	-0,099	0,44
sCD40L	-0,31	0,012
ФНО-α	0,16	0,20

снижение фракции выброса ЛЖ ниже нормативных значений до 54% (в группе без типа Д — 60%). Также группы не различались по толщине комплекса интима-медиа при ее оценке с помощью ДС сонных артерий и по результатам КАГ. Некоторое увеличение жесткости сосудистой стенки, судя по данным СЛСИ, отмечалось среди больных группы Д по сравнению с больными без этого типа (справа 8,4 [7,8; 9,0] и 8,05 [7,3; 9,2], слева — 8,35 [7,8; 9,0] и 8,05 [7,3; 8,9], соответственно), но и данные различия были незначимыми (p=0,38 и p=0,29).

Тем не менее, при сопоставлении концентраций маркеров воспаления (табл. 3) статистически существ-

венные различия были выявлены. Так, у пациентов с типом Д отмечался более низкий уровень ММР-9 (соответственно 53,2 пг/мл и 66,5 пг/мл; $p=0,051$) и sCD40L (соответственно 2,8 нг/мл и 5,7 нг/мл; $p=0,013$) по сравнению с больными без типа Д. Уровень других биомаркеров в группах не различался, концентрации ММР-2 и ФНО- α были несколько выше среди больных с типом Д, остальных — среди пациентов без данного типа.

Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 4. Были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между наличием типа Д и таким маркерами, как ММР-9 и sCD40L.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что у больных ИБС, обследованных перед КШ, не выявлено повышения уровня изученных биомаркеров при наличии типа личности Д по сравнению с больными без типа Д. Более того, уровень таких биомаркеров, как ММР-9 и sCD40L при типе личности Д оказался ниже, чем у больных без данного личностного типа.

Данный результат оказался довольно неожиданным для нас. Ранее у пациентов с типом личности Д выявляли повышенный уровень маркеров субклинического воспаления [6]. Так, у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с типом Д по сравнению с пациентами без этого типа отмечались более высокие уровни ФНО- α ($p=0,066$), sTNFR1 ($p=0,009$), sTNFR2 ($p=0,006$), [6] при снижении уровня противовоспалительного интерлейкина (ИЛ)-10 ($p=0,006$) [10]. При мультивариантном анализе тип Д был самым сильным предиктором повышения уровней ФНО- α (ОР=2,9; $p=0,048$), sTNFR2 (ОР=3,9; $p=0,018$) [9] и отношения ИЛ-6/ИЛ-10 ($p=0,013$) [7].

Такие данные обычно объяснялись тем, что хронический психоэмоциональный дистресс приводит к иммунной активации у пациентов с ХСН. В нашем исследовании такой взаимосвязи проследить не удалось, возможно, это было связано с тем, что мы обследовали больных ИБС. Следует отметить, что в работах последних лет нечто похожее выявляется и для других психологических параметров у больных с сердечно-сосудистой патологией. Так, в опубликованном недавно исследовании у больных ХСН не отмечено независимой ассоциации депрессии ни с одним из изученных биомаркеров (а в батарею тестов были включены антагонисты рецепторов интерлейкина-1, интерлейкины 2,4,6,8,10, СРБ, ФНО- α , растворимые рецепторы sTNFR1 and sTNFR2) при учете клинических и демографических показателей [8]. Еще ранее было показано, что хотя у больных ИБС с наличием депрессии был выше уровень ИЛ-6 и СРБ, чем у пациентов без депрессии, но это повышение было зависи-

мым, а именно — обусловлено поведенческими факторами, сопровождавшими депрессивное состояние, такими как физическая неактивность, курение и избыточная масса тела [9].

Повышение уровня sCD40L у больных ИБС обычно рассматривают как признак активации тромбоцитов. В нашем случае это свидетельствует, по-видимому, о том, что больные без типа Д были обследованы в более ранние сроки после развития у них острого сердечно-сосудистого события, чем больные с типом Д. Действительно, на время нахождения пациентов в листе ожидания КШ оказывают заметное влияние психологические факторы. С учетом низкой комплаентности и готовности к выполнению рекомендаций врача больных с типом личности Д неудивительно, что они позже оказываются в клинике сердечно-сосудистой хирургии. Тем не менее, большинство показателей, которые связывают с уровнем субклинического воспаления в сосудистой стенке, не различались у больных с типом Д и его отсутствием. Возможно, влияние остроты состояния в данной степени нивелировалось большей распространенностью некоронарного атеросклероза (что характерно для больных с типом Д [2]), что также связано с повышением маркеров субклинического воспаления [10]. Хотя в настоящей работе не отмечено статистически значимых различий по СЛСИ и ЛПИ между группами, но все-таки тенденция к повышению СЛСИ и снижению ЛПИ в группе с типом Д отмечена. По-видимому, для уточнения данной взаимосвязи требуется обследование большей выборки пациентов.

Какое еще могут иметь значение более высокие уровни sCD40L у больных без типа Д? Показано, что у больных острым коронарным синдромом (ОКС) этот показатель коррелирует с тяжестью поражения коронарного русла, частотой сердечно-сосудистых событий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и СД в течение года [11], госпитальной и годовой смертностью после стентирования коронарных артерий в рамках ОКС [12]. В свете этих данных, повышение уровня sCD40L у больных ИБС без типа Д может нивелировать неблагоприятное влияние на прогноз поведенческих особенностей больных с типом Д. Соответственно, это может объяснять отсутствие различия во влиянии на прогноз для больных с типом Д и без типа Д, отмечавшееся в ряде недавних исследований [4].

Нельзя не упомянуть и о других результатах исследований прогностического влияния значений данного биомаркера. Так, не выявлено влияния уровня sCD40L на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц без сердечно-сосудистой патологии (ОР 0,93; 95% ДИ 0,78-1,11), что согласовывалось с данными мета-анализа 29 популяционных проспективных исследований, в котором при повышении его уровня относительный риск нефатального инфаркта

миокарда или сердечно-сосудистой смерти составил 1,07 (95% ДИ 0,95-1,21) [13]. У больных стабильной ИБС при наблюдении в течение года после КАГ не отмечено различий в уровне sCD40L между пациентами с развитием сердечно-сосудистых событий в это время и их отсутствием [14]. Также не отмечено взаимосвязи уровня sCD40L до КШ и развитием сердечно-сосудистых осложнений при наблюдении в течение 5 лет после операции [15].

Можно отметить, несмотря на остающуюся неясность с прогностическим значением повышенного уровня sCD40L у больных без типа Д и стабильной ИБС, сомнений в отсутствии взаимосвязи наличия типа Д с уровнем провоспалительных маркеров у данной категории больных не возникает. Возможно, это произошло вследствие большого числа других факторов, могущих определять индивидуальный уровень биомаркеров у конкретного пациента, что нивелирует воздействие длительного психологического дистресса у больных с типом Д. Поэтому вполне обоснованным можно считать именно поведенческие факторы ответственными за возможные неблагоприятные исходы у пациентов

с наличием типа личности Д и воздействовать необходимо не только и не столько на устойчивость пациентов к стрессу, но на приверженность их к здоровому образу жизни и выполнению врачебных рекомендаций.

Заключение

У больных ИБС, обследованных перед операцией коронарного шунтирования, наличие типа личности Д не сопровождалось повышением уровня маркеров субклинического воспаления по сравнению с больными без данного типа. Наоборот, у больных без типа личности Д отмечалось повышение уровня sCD40L (2,8 нг/мл и 5,7 нг/мл; $p=0,013$), характеризующего тромбоцитарную активацию, и концентрации ММР-9 (53,2 пг/мл и 66,5 пг/мл; $p=0,051$). Эти показатели имели отрицательную корреляционную связь с наличием типа личности Д. Такое повышение биомаркеров обычно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС и может являться одной из причин, объясняющих негативное прогностическое значение выявления типа Д в некоторых исследованиях.

Литература

- Pedersen SS, Kupper N, Denollet J. Psychological impact and heart disease/ In The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine Second Edition. Edited by A. J. Camm, T. F. Lüscher, and P. W. Serruys, trans. from English ed. by E. V. Shliha. M: "GJeOTAR-Media" 2011; 1332-52. (Pedersen S. S., Kupper N., Denollet J. Психологические факторы и заболевания сердца. В кн. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов; под ред. А. Дж. Кэма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса, пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. М: "ГЕОТАР-Медиа" 2011; 1332-52).
- Sumin AN, Rayh OI, Gayfulin RA, et al. Type D personality and quality of life one year after coronary artery bypass surgery. *Russ J Cardiol*. 2014; 4(108): 92-9. (Сумин А. Н., Райх О. И., Гайфулин Р. А. и др. Тип личности Д и качество жизни больных через год после операции коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2014. 4(108): 92-9).
- Wu JR, Moser DK. Type D personality predicts poor medication adherence in patients with heart failure in the USA. *Int J Behav Med*. 2014 Oct; 21(5): 833-42.
- Grande G, Romppel M, Vesper JM, et al. Type D personality and all-cause mortality in cardiac patients — data from a German cohort study. *Psychosom Med*. 2011 Sep; 73(7): 548-56.
- Denollet J, Tekle FB, van der Voort PH, et al. Age-related differences in the effect of psychological distress on mortality: Type D personality in younger versus older patients with cardiac arrhythmias. *Biomed Res Int*. 2013;2013:246035. doi: 10.1155/2013/246035.
- Conraads VM, Denollet J, De Clerck LS, et al. Type D personality is associated with increased levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-alpha receptors in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2006 Oct 26; 113(1): 34-8.
- Denollet J, Schiffer AA, Kwaijtaal M, et al. Usefulness of type D personality and kidney dysfunction as predictors of interpatient variability in inflammatory activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2009 Feb 1; 103(3): 399-404.
- Dekker RL, Moser DK, Tovar EG, et al. Depressive symptoms and inflammatory biomarkers in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2014 Oct; 13(5): 444-50.
- Duivis HE, de Jonge P, Penninx BW, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *Am J Psychiatry*. 2011 Sep; 168(9): 913-20.
- Barbarash OL, Zyikov MV, Kashtalap VV, et al. Assessment of inflammatory factors in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation and the presence of multifocal atherosclerosis. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya hirurgiya* 2010; 3(6): 20-6. (Барбараш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В. и др. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. 3(6): 20-6).
- Barbarash OL, Osokina AV, Karetnikova VN, et al. Role SD40- ligand in predicting cardiovascular events in patients with myocardial infarction with ST segment elevation and diabetes. *Tsitokiny i vospalenie* 2010; 9(3): 25-9. (Барбараш О. Л., Осокина А. В., Каретникова В. Н. и др. Роль CD40-лиганда в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом. Цитокины и воспаление. 2010; 9(3) 25-9).
- Pusuroglu H, Akgul O, Erturk M, et al. Predictive value of elevated soluble CD40 ligand in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2014 Jul 7. [Epub ahead of print].
- Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Mar; 35(9): 578-89.
- Rondina MT, Lappé JM, Carlquist JF, et al. Soluble CD40 ligand as a predictor of coronary artery disease and long-term clinical outcomes in stable patients undergoing coronary angiography. *Cardiology*. 2008; 109(3): 196-201.
- Ragino Yul, Chernyavskiy AM, Tsyimbal SYu, et al. Communication levels of inflammatory and destructive of biomaterials in blood in coronary atherosclerosis with long-term results of surgical myocardial revascularization. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2013; 155(3): 289-92. (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Цымбал С. Ю. и др. Связь уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови при коронарном атеросклерозе с отдаленными результатами хирургической реваскуляризации миокарда. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 155(3): 289-92).

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Стародубцева И. А., Васильева Л. В.

Цель. Установить взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов сыворотки крови и маркерами сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом (РА), поскольку коморбидные заболевания широко распространены у таких больных.

Материал и методы. Были обследованы 620 больных РА (диагноз в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010), находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии в возрасте $43,4 \pm 10$; 95,4% больных АЦПП положительны, активность по DAS 28 II, III; из них 85,4% женщин с продолжительностью заболевания 3–15 лет. Уровень цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) оценивали с использованием готовых коммерческих наборов ELISA и набора ФНО- α ("Пикон", Россия). Кроме того, изучали содержание ЛПОНП, ТГ и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови.

Результаты. Анализ результатов исследования показал статистически достоверное повышение уровня ИЛ-1 и ФНО- α в сыворотке крови больных РА ($p < 0,001$). В результате корреляционного анализа установлена средняя и высокая статистически достоверная зависимость между показателями систолического артериального давления и уровнем цитокинов 0,742 ($p < 0,02$) и 0,521 ($p < 0,05$), ЛПОНП 0,621 ($p < 0,01$) и 0,578 ($p < 0,05$), ТГ 0,512 ($p < 0,01$) и 0,364 ($p < 0,05$), hs CRP 0,821 ($p < 0,05$) и 0,632 ($p < 0,05$) по отношению к значениям ИЛ-1 и ФНО- α , соответственно.

Заключение. Уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) может быть косвенным фактором риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии и атеросклероза у больных РА, что необходимо учитывать при обследовании и лечении таких пациентов.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-71-74>

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, воспаление, сердечно-сосудистая система, С-реактивный белок.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия.

Стародубцева И. А.* — докторант кафедры внутренних болезней, Васильева Л. В. — д.м.н., зав. кафедрой терапии ИДПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
starodubtseva1@gmail.com

ACR — American college of Rheumatology, DAS — Disease Activity Score, EULAR — European League Against Rheumatism, АЦПП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Рукопись получена 15.11.2015

Рецензия получена 06.12.2015

Принята к публикации 14.12.2015

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Starodubtseva I. A., Vasilieva L. V.

Aim. To find out the relation between the pro-inflammatory cytokines level in serum, and cardiovascular markers in rheumatoid arthritis (RA) patients, as the comorbidities are prevalent in this group of patients.

Material and methods. Totally, 620 RA patients studied with RA (diagnosis according to ACR/EULAR 2010 criteria), hospitalized to rheumatologic department at the age $43,4 \pm 10$ y.; 95,4% of patients were positive for CCPA, activity by DAS 28 was II, III; of those 85,4% women with disease duration 3–15 y. Level of cytokines (IL-1 and TNF- α) was measured by ELISA assay and TNF- α assay ("Picon", Russia). Also, VLDL, TG and hsCRP were measured in the serum.

Results. Data analysis showed statistically significant increase of IL-1 and TNF- α in RA patients serum ($p < 0,001$). As a result of correlation analysis the moderate and strong significant relation was found between the values of systolic blood pressure and cytokines level — 0,742 ($p < 0,02$) and 0,521 ($p < 0,05$), VLDL 0,621 ($p < 0,01$) and

0,578 ($p < 0,05$), TG 0,512 ($p < 0,01$) and 0,364 ($p < 0,05$), hsCRP 0,821 ($p < 0,05$) and 0,632 ($p < 0,05$) respectively for IL-1 and TNF- α .

Conclusion. The level of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α) might be a non-direct risk factor of development and progression of arterial hypertension and atherosclerosis in RA patients, that is necessary to take into account in such patients management.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-71-74>

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, inflammation, cardiovascular system, C-reactive protein.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

К наиболее распространенным коморбидным состояниям у больных ревматоидным артритом (РА) относят кардиоваскулярную патологию. Исследования, отметившие повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений, впервые вышли в свет в результате наблюдений смертности при РА в 2007 г [1].

Характерной чертой РА является несоответствие между повышенной продукцией провоспалительных

цитокинов макрофагальной природы: (фактор некроза опухоли) ФНО- α , (интерлейкин) ИЛ-1, ИЛ-6. В последние годы придается большое значение ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 в развитии атеросклероза и гипертонической болезни (Мазуров В. И. и др. [2]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что РА — проатерогенное заболевание, связанное с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых событий [3, 4].

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Показатели	Больные РА (n=620)
Возраст, годы, M±σ	45,5±14,3
Пол (м:ж), n (%)	74:546 (12/88)
Длительность болезни, мес. Me [Q25; Q75].	120 [6; 240]
Клиническая стадия, n (%):	
очень ранняя (<6 мес.)	30 (4,8)
развернутая (6-12 мес.)	180 (29)
поздняя (>2 лет)	410 (66,2)
Позитивность по РФ/ АЦЦП, n	421/484 (68/78)
Активность заболевания по DAS 28, n (%):	
ремиссия (DAS 28<2,6)	31 (5,1)
низкая (2,6<DAS 28<3,2)	52 (8,3)
умеренная (3,2<DAS 28<5,1)	242 (39)
высокая (DAS 28>5,1)	295 (47,6)
DAS 28, баллы, M±σ	5,3±1,6
Системные проявления, n (%)	298 (48)
Эрозивный артрит, n	415 (67)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	34 (5,5)
II	248 (40)
III	318 (51,3)
IV	20 (3,2)
Функциональный класс, n (%):	
I	162 (26)
II	395 (64)
III	60 (9,5)
IV	3 (0,5)

Примечание: Me — медиана, Q — квантили.

Помимо генетических и традиционных кардиоваскулярных факторов [5, 6], хроническое воспаление возникает как ключевой компонент, причастный к развитию этого процесса [7]. Степень тяжести хронического воспаления, установленной по средним значениям С-реактивного белка (СРБ), связано с наличием субклинического атеросклероза и повышенным риском сердечно-сосудистых событий [8, 9]. В этой связи необходимо учитывать, что таким пациентам абсолютно противопоказано назначение НПВП, ингибиторов ЦОГ. Данное обстоятельство имеет приоритетное значение, поскольку прием ингибиторов ЦОГ у этих больных будет сопровождаться повышением общего сердечно-сосудистого риска [10].

Высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных РА диктует необходимость привлечения специалистов кардиологического профиля при консультативной поддержке врачей — ревматологов в лечении данной категории пациентов, что отражено в Проекте рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1) [11]. В соответствии с рекомендациями, мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить нега-

тивное влияние коморбидной патологии на течение и прогноз заболевания [11].

Цели исследования: проанализировать взаимосвязь уровня цитокинов сыворотки крови у больных РА с маркерами поражения сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

У 620 больных РА изучали содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α) сыворотки крови.

В ходе исследования определяли взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α) сыворотки крови больных РА с маркерами, отражающими состояние сердечно-сосудистой системы: систолическим артериальным давлением (САД), триглицеридами (ТГ) и липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП), высокочувствительным СРБ (hs CRP).

У всех пациентов подробно анализировали немодифицируемые факторы риска: возраст, пол, длительность основного заболевания, а также клиническую стадию, позитивность по РФ/АЦЦП, наличие системных проявлений, рентгенологическую стадию, длительность приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС), а также активность РА по DAS 28 и функциональный класс.

Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, у больных РА преобладала развернутая и поздняя клинические стадии заболевания. В большинстве случаев определялась позитивность по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — у 68% и 78% пациентов, соответственно. У подавляющего большинства больных РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Воронежской городской клинической больницы №20, была диагностирована высокая и умеренная воспалительная активность заболевания по DAS 28 — у 47,6% и 39%, соответственно, у 8,3% пациентов — низкая активность, а 5,1% больных РА находились в стадии ремиссии. Системные проявления РА выявлены у 48% пациентов, эрозивный артрит диагностировали у 67% больных. При рентгенологическом исследовании чаще определялись III и II стадии заболевания — в 51,3% и 40% случаев, соответственно. У 64% и 26% больных РА отмечали II и I функциональный класс заболевания, соответственно, (табл. 1). Среди обследованных пациентов женщин было в 7,4 раза больше, чем мужчин.

Диагноз РА устанавливали на основании критериев Американской Ревматологической Ассоциации (ARA) 1987г, при выполнении пациентом ≥4 критериев (Arnett FC, et al.) и ACR/EULAR 2010г [12, 13].

Таблица 2

Анализ корреляционной зависимости между уровнем цитокинов и маркерами поражения сердечно-сосудистой системы у больных РА

Показатель	ИЛ-1	ФНО-α
САД	$r=0,742$ ($p<0,02$)	$r=0,521$ ($p<0,05$)
ТГ	$r=0,512$ ($p<0,01$)	$r=0,364$ ($p<0,05$)
ЛПОНП	$r=0,621$ ($p<0,01$)	$r=0,578$ ($p<0,05$)
hs-СРБ	$r=0,821$ ($p<0,05$)	$r=0,632$ ($p<0,05$)

Из числа лабораторных маркеров определяли провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО-α), а также высокочувствительный СРБ (hs-CRP), ЛПОНП и ТГ.

Для каждого исследуемого лабораторного показателя определяли свой диапазон нормальных значений. Группу контроля составили здоровые лица ($n=40$), не имевшие заболеваний соединительной ткани, включая РА и ОА, сопоставимые по возрасту с пациентами, вошедшими в исследование. Большинство обследуемых контрольной группы были женского пола.

Лабораторные исследования проводили на базе отделения биохимии и иммунологии Научно-исследовательского Института экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им. Н. Н. Бурденко.

Забор венозной крови для исследования осуществляли в пробирки “Vacuette” (“Greiner bio-one”, Австрия) с красной крышкой — для получения сыворотки (определение биохимических параметров). Исследование проводили в день забора биоматериала. Для определения цитокинов сыворотку отбирали в пробирку типа эппендорф и замораживали при -40°C в течение 1 года. Далее, после однократного размораживания, проводили анализ. Набор материала выполняли в течение года.

Все методы исследования и расчеты проводили в соответствии с инструкцией производителя готового коммерческого набора для определения того или иного анализата. В связи с этим далее мы укажем принципы исследования.

Для определения фактора некроза опухоли α в сыворотке крови использовали готовый коммерческий набор для количественного определения человеческого общего фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) (ООО “Цитокин”, Россия). Набор предназначен только для диагностики *in vitro*. Интенсивность окраски, измеренная по длине волны 450 нм (ИФА-ридер ЗАО “Пикон”, Россия), прямо пропорциональна концентрации TNF-α, присутствовавшего в образцах. Концентрация TNF-α в образцах определялась по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта.

Уровень ИЛ-1 оценивали с использованием набора Bender MedSystems, Австрия.

СРБ определяли с использованием тест системы BioSystems.

При выявлении зависимостей переменных применяли классический корреляционный анализ и многофакторный регрессионный анализ. Критерии статистической значимости также составляли 5%, при этом одновременно рассчитывались точные значения p для всех анализирувавшихся параметров.

Результаты и обсуждение

Изучение уровня цитокинов в сыворотке крови больных РА показал статистически достоверное пре-

вышение их значений по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). В результате корреляционного анализа, данные которого представлены в таблице 2, наиболее сильная взаимосвязь установлена между уровнями hs — СРБ и ИЛ-1 ($r=0,821$, $p<0,05$) и умеренная между ИЛ-1 и САД ($r=0,742$, $p<0,02$). Кроме того, умеренной силы корреляционные связи отмечены между ИЛ-1 и ЛПОНП, а также ТГ: $r=0,621$ ($p<0,01$) и $r=0,512$ ($p<0,01$), соответственно. Корреляционный анализ ФНО-α и маркеров поражения сердечно-сосудистой системы подтвердил зависимости умеренной силы по отношению к hs-СРБ, ЛПОНП и САД, коэффициенты корреляции при этом достигли 0,632 ($p<0,05$), 0,578 ($p<0,05$) и 0,521 ($p<0,05$), соответственно. Слабой силы положительная связь установлена с уровнем ТГ сыворотки крови: $r=0,364$; $p<0,05$.

Анализ полученных результатов свидетельствует о повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных РА наряду с повышением содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α) в сыворотке крови.

Проведенные в последние годы многочисленные исследования доказывают, что заболевания сердечно-сосудистой системы — наиболее частая причина смертности у ревматологических пациентов [1].

Системный характер заболевания (РА) и хронический воспалительный процесс способствуют развитию и прогрессированию коморбидных заболеваний. Это понятие (коморбидность) в последние годы получило широкое распространение ввиду наличия двух и более сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп [14].

В результате анализа 34 исследований по базам данных Medline, Embase, Cochrane, посвященных изучению влияния медикаментозной терапии на риск развития сердечно-сосудистых событий, было установлено, что использование глюкокортикоидов и НПВП (рофекоксиб) увеличивало частоту сердечно-сосудистых осложнений, в то время как оказывающие влияние на воспаление ингибиторы ФНО-α, например, метотрексат, напротив, проявляли кардиопротективный эффект [15].

Заключение

Содержание маркеров системного воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, СРБ) в сыворотке крови больных РА, по результатам биохимического анализа, достоверно превышало их значения в группе контроля ($p < 0,01$).

Повышенный уровень данных липидного обмена в сочетании с увеличенными значениями СРБ сыворотки крови, а также их взаимосвязь с маркерами системного воспаления (ИЛ-1, ФНО- α) может свиде-

тельствовать о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

Результаты корреляционного анализа в настоящем исследовании между уровнем цитокинового профиля, С-реактивного белка и биохимическими маркерами липидного обмена свидетельствуют о влиянии хронического воспалительного процесса на риск развития кардиологической патологии у больных РА, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Литература

1. Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2007; 21 (5): 885-906.
2. Mazurov VI, Stolov CB, Zarajskij MI. The immunological mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. Terapevticheskiy arhiv. 2005; 77 (9): 24-8. Russian. (Мазуров В. И., Столов С. В., Зарайский М. И. Иммунологические механизмы в патогенезе коронарного атеросклероза. Терапевтический архив 2005; 77 (9): 24-8.)
3. Firestein G, Panayiand G, Wollheim F. Rheumatoid arthritis. Oxford: Oxford University Press, 2006: 173-92.
4. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum 2008; 59:1690-7.
5. López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, et al. NFKB-1 -94 ATG ins/del polymorphism (rs28362491) is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2012; 224: 426-9.
6. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 2005; 32: 435-42.
7. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. Annals of the Rheumatic Diseases 2014; 73 (7): 1281-3.
8. González-Gay MA, González-Juanatey C, Martin J. High -grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 2005; 32: 1219-23.
9. González-Gay MA, González-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 57: 125-32.
10. Naumov AV. The efficacy and safety of diacerein in the therapy of chronic pain in osteoarthritis in patients with cardiovascular comorbidity in contraindications to NSAIDs. Poliklinika 2015; 4: 1-6. Russian (Наумов А. В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. Поликлиника 2015; 4: 1-6.)
11. Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all — Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia"-2014 (part 1). Nauchno-prakticheskaja revmatologija 2015; 5s (53): 1-17. In Russian (Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Каратеев Д. Е., и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации "Ассоциация ревматологов России" -2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология 2015; 5 s (53): 1-17.)
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1988; 31: 315-24.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative 2010; 69: 1580-8.
14. Vertkin A. L. The Comorbidity: from the origins to the modern concept of development. Izbrannye lekciy po terapii (sbornik lekciy) pod redakciej A. I. Martynova. — Moscow: KST Interforum, 2015: 56-79. Russian (Верткин А. Л. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Избранные лекции по терапии (сборник лекций) под редакцией А. И. Мартынова. — Москва: КСТ Интерфорум, 2015: 56 — 79.)
15. Roubille C, Richer V, Starnino T et al. The effects of TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the Rheumatic Diseases 2014; 73 (2): 126.

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Приглашаем принять участие в [IV Международном образовательном Форуме “Российские Дни сердца”](#), который состоится **21-23 апреля 2016 года в Санкт-Петербурге** по адресу: ул. Аккуратова, д. 2 (ФГБУ “СЗФ-МИЦ им. В. А. Алмазова”).

Информация: http://scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca_2016/

Приглашаем принять участие в [Симпозиуме Международного Общества по Атеросклерозу “Дни Аничкова”](#), который пройдет в **Санкт-Петербурге 2-4 июня 2016 года**.

Информация: <http://ru.ias-petersburg.org/>

Приглашаем принять участие в [Российском национальном конгрессе кардиологов](#), который состоится **20-23 сентября 2016 года в г. Екатеринбурге** по адресу: ЭКСПО-бульвар, д. 2 (Международный выставочный центр “Екатеринбург-Экспо”).

Информация: http://scardio.ru/content/activities/2016/20092016_Congress_infoletter.pdf

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ. ФАКТЫ И ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ

Барбараш О.Л.^{1,2}, Кашталап В.В.^{1,2}

В обзорной статье представлены современные данные, касающиеся одного из ключевых вопросов современной кардиологии — продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций, касающихся этого вопроса, освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных мета-анализов. На основании результатов международных исследований постулируется необходимость тщательной оценки пользы и риска как пролонгирования, так и укорочения ДАТТ и представляются возможные показания для таких изменений сроков 12-месячной ДАТТ.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 75–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-75-83>

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия, продолжительность, ишемические события, кровотечения, аспирин, тиагопиридины.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово, Россия.

Барбараш О.Л.* — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кашталап В.В. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 olb61@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ССС — сердечно-сосудистые события, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, BMS — стенты без лекарственного покрытия, DES — стенты с лекарственным покрытием.

Рукопись получена 18.11.2015
 Рецензия получена 20.11.2015
 Принята к публикации 27.11.2015

TIMELINE FOR THE DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY. FACTS AND SUGGESTIONS

Barbarash O. L.^{1,2}, Kashtalap V. V.^{1,2}

The review article provides with recent data on the crucial cardiology problems — duration of double antiplatelet therapy (DAPT) in patients with different types of ischemic heart disease. The analysis is provided of actual clinical guidelines on this issue, the results of recent clinical trials are highlighted, as of meta-analyses. Based on the results of international trials, the necessity postulated of thorough assessment of risk and safety for either prolongation or shortening of DAPT, and some possible indications provided for these changes in 12-month DAPT.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 75–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-75-83>

Key words: double antiplatelet therapy, duration, ischemic events, bleedings, aspirin, tienopyridines.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

В последние два десятилетия оптимальное использование антиагрегантов, в том числе с вопросами — кому, когда и как долго — является предметом оживленных дискуссий, поводом для проведения многочисленных исследований и последующих мета-анализов.

Показания для двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) определены у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относят пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) независимо от факта проведения и способа реваскуляризации, а также перенесших плановую чрескожную реваскуляризацию с имплантацией стента. У пациентов низкого риска, в том числе и при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, такая комбинация не является оправданной в связи с тем, что потенциальные преимущества перекрываются риском геморрагических осложнений. Весьма наглядно этот факт был проде-

монстрирован при проведении *post-hoc* анализа исследования CHARISMA. Было доказано, что у пациентов с перенесенными ранее ИМ длительная ДАТТ (аспирин + клопидогрел) значительно (на 23%) снижает вероятность ишемических осложнений [1], что отсутствовало у пациентов только с наличием факторов сердечно-сосудистого риска.

Современные клинические рекомендации определяют целесообразные сроки проведения такой терапии (обобщенные данные представлены в таблице 1 [2, 3]).

Для стабильных пациентов, подвергшихся плановому стентированию коронарных артерий, такими сроками является 1 месяц после имплантации стента без лекарственного покрытия (BMS) и от 6 до 12 месяцев после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) [4]. Различия сроков ДАТТ у пациентов с BMS и DES обусловлено тем, что применение DES, значительно снизив проблему рестенозов, свой-

ственную BMS, актуализировало проблему развития тромбозов стентов, в том числе поздних — в течение 1 года и более после их имплантации [5]. И, хотя тромбозы стентов редки, они достаточно часто ассоциированы с развитием ИМ, в том числе смертельного [6]. Для пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) таким сроком является 1 год независимо от вида ОКС, факта проведения реваскуляризации, ее способа, а также вида использованного стента. Вариации сроков ДАТТ предполагаются только при выявлении у пациента высокого риска развития кровотечения, когда возможно их сокращение до 1 месяца при использовании BMS и до 6 месяцев — при использовании DES [4, 7].

Следует отметить основной пункт различий в рекомендациях американских и европейских экспертов — если европейским рекомендациям присущ некий демократизм в возможном сокращении этих сроков, то американские эксперты категоричны в необходимости такой терапии — минимум 12 месяцев у пациентов с ОКС независимо от использования стратегии, вида реваскуляризации и стента [3], такие же сроки определены и для стабильных пациентов после имплантации DES [8].

Основой для определения срока — 1 год для пациентов с ОКС — явились результаты крупного исследования CURE. Гипотеза этого исследования строилась на представлении о том, что высокий риск смертельного исхода у пациентов с перенесенным ИМ

сохраняется на протяжении 1 года [9]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (12562 пациента) было первым крупным исследованием, в котором продемонстрированы преимущества ДАТТ (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) продолжительностью до 1 года перед монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) при ОКС без подъема сегмента ST — дополнительная эффективность по снижению риска сердечно-сосудистой смерти (на 2%) без статистически значимого увеличения частоты жизнеугрожающих геморрагических осложнений [10]. Последующее исследование CREDO (2116 пациентов) подтвердило эффективность такой стратегии и для пациентов с ОКС, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [11].

Основой дизайнов проведенных в дальнейшем исследований, оценивающих эффективность и безопасность новых антиагрегантов — тикагрелора и прасугрела, явилось использование периода ДАТТ — 1 год. При этом средний срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев в исследовании PLATO и 15 месяцев — в исследовании TRITON-TIMI 38 [12, 13].

Эти рекомендации были перенесены и на пациентов с elective ЧКВ на основе мнения экспертов и наблюдательных исследований, свидетельствующих о необходимости такой терапии на период длительной эндотелизации стента [4].

Таблица 1

**Рекомендации по длительности ДАТТ после стентирования
(Аспирин + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) [2, 3]**

Группы пациентов	Американские клинические руководства	Руководства Европейского кардиологического общества
Стентирование (BMS или DES) при ОКС	По меньшей мере, 12 месяцев (I B). Более продолжительная терапия может обсуждаться у пациентов с DES (II b C). Аспирин неопределенно долго (81-325 мг) (I A).	До 12 месяцев (IA). При ОКС и стентировании BMS у пациентов с высоким риском кровотечений можно уменьшить длительность ДАТТ до 1 месяца (I C). При ОКС и стентировании DES у пациентов с высоким риском кровотечений можно уменьшить длительность ДАТТ до 6 месяцев (II b B). Аспирин неопределенно долго (75-100 мг) (I A).
Стентирование BMS без ОКС	По меньшей мере 1 месяц (минимум до 2 недель при повышенном риске кровотечений, в идеальном варианте — до 12 месяцев) (I B). Клопидогрел 75 мг/сут. Аспирин неопределенно долго (81-325 мг) (I A).	По меньшей мере 1 месяц (I A). Аспирин пожизненно (75-100 мг) (I A).
Стентирование DES без ОКС	По меньшей мере 12 месяцев (I B) у пациентов без высокого риска кровотечений. Клопидогрел 75 мг/сут. Аспирин неопределенно долго (81-325 мг) (I A).	6 месяцев (I B) с DES “нового поколения”. Укорочение ДАТТ менее 6 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений (II b A). Аспирин пожизненно (75-100 мг) (I A).
Вторичная профилактика	Может обсуждаться (II b B).	Показана у отдельных категорий пациентов с высоким риском ишемических событий.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, BMS — стенты без лекарственного покрытия, DES — стенты с лекарственным покрытием, мг — миллиграммы.

Многочисленные исследования, доказавшие эффективность ДАТТ в отношении снижения вероятности ишемических событий, констатировали важную проблему — повышение частоты развития кровотечений. И, хотя проведенные исследования не показали увеличения риска жизнеугрожающих кровотечений, риск больших кровотечений был явно повышен. При этом “новые” дезагреганты показывают большее увеличение риска кровотечений на фоне ДАТТ по сравнению с клопидогрелом. Так, в исследовании PLATO в группе тикагрелора было выявлено повышение риска больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием, по сравнению с группой клопидогрела (4,8% и 3,8%, соответственно, $p=0,0139$), однако без существенных различий частоты жизнеугрожающих кровотечений [14].

В связи с этим главной тенденцией последнего десятилетия явился поиск аргументов в отношении возможного сокращения сроков ДАТТ — с целью повышения ее безопасности. Однако для какой категории оказалась возможной стратегия сокращения сроков ДАТТ?

Отвечая на этот вопрос, необходимо вспомнить “классическое” с этих позиций исследование PRODIGY [15]. Главная гипотеза этого исследования состояла в оценке эффективности (снижения частоты сердечно-сосудистых событий, включая рестенозы стентов) и безопасности (уменьшение кровотечений) двух стратегий ДАТТ — в течение 6 и 24 месяцев. В исследование были включены 1970 пациентов, которым имплантированы стенты (BMS и DES). Результатом этого исследования была констатация факта отсутствия различий по частоте ишемических событий на фоне пролонгированной (24 месяца — 10,1%) и укороченной (6 месяцев — 10%) ДАТТ, при этом выявлено значимое увеличение частоты геморрагических исходов в группе пролонгированной ДАТТ (7,4%), по сравнению с группой укороченного курса ДАТТ (3,5%, $p<0,001$).

Другое исследование, являющееся аргументом для сокращения — EXCELLENT [16], показало, что уменьшение сроков ДАТТ с 12 до 6 месяцев не приводит к значимому увеличению частоты ишемических событий (1,9% в группе 12 месяцев и 2,4% — в группе 6 месяцев ДАТТ). Следует отметить, однако, что в данном клиническом исследовании применялись только DES. При этом по частоте развития кровотечений различий между группами также не было выявлено.

Насколько аргументированы такие выводы в отношении всех категорий пациентов, нуждающихся в продленной ДАТТ? Ответ на этот вопрос — результаты мета-анализа Giustino G, et al. (2015). В этот анализ включены 10 рандомизированных исследований (32 135 пациентов с имплантированными DES), завершившихся в 2012–2014 гг, оценивающих эффективность и безопасность “укороченной”

и продленной ДАТТ [17]. Частота использования DES 2-го поколения составила от 30 (DES-LATE) до 100% (ITALIC, SECURITY, OPTIMIZE). Длительность короткого курса ДАТТ — от 3 до 12 месяцев, продленного — от 12 до 36 месяцев.

Действительно, риск развития ИМ и тромбоза стента при анализе исследований, сравнивающих очень короткую ДАТТ (3–6 месяцев) с 12 месяцами лечения, не показал различий по показателям эффективности. Однако при присоединении к этому анализу исследований, сравнивающих 12 месяцев (как вариант короткого периода ДАТТ) и продленное лечение (до 30 месяцев), отмечались явные преимущества продленного лечения. Так, ОР развития тромбоза стента (1,71, 95% ДИ 1,26–2,21; $p=0,001$), ИМ (1,39, 95% ДИ 1,20–1,62; $p<0,001$) был выше при использовании короткого периода ДАТТ. Закономерно укорочение ДАТТ ассоциировано и с уменьшением вероятности развития клинически значимых кровотечений (ОР=0,63, 95% ДИ 0,52–0,75; $p<0,0001$).

Принципиально различались результаты данного мета-анализа при проведении анализа подгрупп пациентов с имплантацией стентов 1-го и 2-го поколений. Длительная ДАТТ имела серьезные аргументы для профилактики тромбозов стентов и ИМ у пациентов с DES 1-го поколения (ОР=3,94, 95% ДИ 2,20–7,05; $p=0,008$), в то время как для DES 2-го поколения эти различия нивелировались (ОР=1,54, 95% ДИ 0,96–2,47; $p=0,21$).

Однако наиболее важная гетерогенность таких исследований проявилась в целевой популяции пациентов. Доля пациентов с перенесенным ранее ИМ составляла от 24% (ITALIC) до 75% (PRODIGY). Таким образом, объединенные в мета-анализ исследования были проведены как на стабильных пациентах, имеющих относительно низкий риск, польза от использования агрессивной антиагрегантной терапии у которых сомнительна, так и на пациентах очень высокого риска, в том числе после перенесенного ИМ, которые должны получить наибольшую выгоду от такой терапии. Вместе с тем, анализа эффективности и безопасности сокращения ДАТТ у пациентов с имплантацией стентов в зависимости от наличия и отсутствия ИМ в рамках этого мета-анализа проведено не было.

Итак, до сих пор вопрос целесообразности сокращения сроков ДАТТ, особенно у пациентов после перенесенного ОКС — это предмет дебатов. Большинство исследований, оценивающих эффективность и безопасность сокращения сроков ДАТТ, проведены на смешанной популяции пациентов с использованием разнообразия стентов, сроков продолжительности ДАТТ, вида антиагрегантных препаратов. Важно подчеркнуть и отсутствие в анализируемых исследованиях такой важной “конечной точки”, как тромбоз стента. По-видимому, приведенная выше

гетерогенность исследований — главная причина отсутствия различий в эффективности кратковременной и длительной ДАТТ терапии [18].

Таким образом, сокращение сроков ДАТТ с определенными оговорками возможно только для стабильных пациентов при использовании BMS и DES 2-го поколения. С определенными ограничениями стоит принять аргумент в пользу сокращения сроков ДАТТ у пациентов с ОКС — только при аргументированной высокой вероятности развития кровотечений.

В последние годы активно обсуждается, наоборот, целесообразность продления сроков ДАТТ на период более 1 года, что является наиболее актуальным для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и после перенесенного ИМ. Аргументом в пользу такой точки зрения являются данные о том, что высокая вероятность развития повторного ИМ не заканчивается промежутком 1 года после перенесенного эпизода ОКС. Примерно 40% повторных ИМ возникают в период через 2-5 лет после первого [19].

Целесообразность подходов к агрессивному лечению такого рода пациентов наиболее демонстративно освещают результаты регистра APOLLO, объединившего популяцию более 150 тысяч пациентов, выписанных из стационаров 4 стран — США, Великобритании, Швеции и Франции после перенесенного ИМ [20]. Основная цель регистра — оценка сердечно-сосудистого риска пациентов в течение длительного (36 месяцев) наблюдения после ИМ. Доказано, что в течение первого года после перенесенного ИМ кумулятивная частота развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составляет 18,3%. Однако у выживших в течение 1 года пациентов риск развития сердечно-сосудистых событий в течение второго и третьего годов оставался также крайне высоким: для пациентов Швеции — 26,9% (95% ДИ 26,5-27,2), Великобритании — 24,1% (22,7-25,5), Франции — 17,9 (16,0-19,8)%, США — 36,2 (35,7-36,6)%. Данные этого регистра акцентировали внимание на возрастном аспекте оценки сердечно-сосудистого риска. Так, наивысшие показатели развития сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет после перенесенного ИМ были у пациентов пожилого возраста. Именно этим обстоятельством, по-видимому, можно объяснить и более высокую частоту развития ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов США (средний возраст — 79 лет, во Франции — 66 лет). Значимость для развития неблагоприятных исходов постинфарктного периода таких факторов риска, как возраст, перенесенные ИМ, инсульты, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, мужской пол, заболевания периферических артерий, предшествующие госпитализации по поводу кровотечений, наличие коморбидной патологии (сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких), одинаково важна для пациентов всех стран,

и влияние этих факторов не ослабевает с течением времени.

В недавно опубликованном анализе большого шведского регистра, представившего результаты наблюдения за 108 315 пациентами с ИМ, показано, что пациент через год после ИМ сохраняет высокий риск повторного события, особенно при наличии дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска [19]. В качестве таких факторов выступают возраст, перенесенные ранее ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, непроведение реваскуляризации по поводу индексного события. По-видимому, пациенты с максимально высоким сердечно-сосудистым риском должны и максимально выигрывать от агрессивного подхода ко вторичной профилактике, польза которого доказана многочисленными рандомизированными исследованиями [21, 22], а усиление или продление ДАТТ может рассматриваться в качестве одного из вариантов такого агрессивного лечения. Долгие годы отсутствие доказательств необходимости приема ДАТТ более года приводило к тому, что у половины пациентов ДАТТ терапия заканчивалась после 1 года лечения. Однако закончившийся в последние годы ряд исследований ставит под вопрос целесообразность прекращения такой терапии у определенной категории пациентов.

Одно из первых исследований, показавших пользу продленной ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, явилось цитируемое ранее исследование CHARISMA [1]. Однако основополагающими для продвижения концепции о возможности и целесообразности продления ДАТТ явились результаты исследования Dual Antiplatelet Therapy Study (DAPT) [23]. В исследование был включен 9961 пациент с ДАТТ по поводу имплантации стента в коронарные артерии. В исследование вошли только те пациенты, у которых не было ишемических событий и значительных кровотечений на протяжении первых 12 месяцев открытой ДАТТ (АСК + тиаенопирин) после ЧКВ. После 12-месяцев ДАТТ пациенты были рандомизированы в 2 группы: принимающие в течение последующих 18 месяцев ДАТТ и группу плацебо (АСК). Первичной конечной точкой эффективности явились тромбоз стента, смерть, ИМ и инсульт в течение 12-30 месяцев наблюдения. Первичной конечной точкой безопасности было развитие умеренных или больших кровотечений; 9961 больной продолжил наблюдение в течение 12-30 месяцев. Пациенты, включенные в это исследование, были достаточно гетерогенны: 30% — с ОКС, большая часть которых представлена ИМ с подъемом ST. В качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов были использованы как клопидогрел (65%), так и прасугрел (35%), не было ограничений и по виду имплантированных стентов (применялись 4 вида стентов с лекарственным покрытием). Исследование выполнено в боль-

шей степени на пациентах из Северной Америки (89%). Анализ эффективности позволил прийти к выводу о том, что продление ДАТТ более 1 года эффективно в отношении снижения количества ишемических событий. Так, в группе продленной ДАТТ частота тромбозов стентов снизилась на 71% по сравнению с группой АСК и составила 0,4% (в группе АСК — 1,4%, $p<0,001$), а все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события — на 53% (в группе пролонгированной ДАТТ — 4,3%, а в группе АСК — 5,9%, $p<0,001$). В группе пролонгированной двойной терапии отмечено достоверное снижение риска развития ИМ (4,1% в группе АСК и 2,1% — в группе пролонгированной ДАТТ, $p<0,001$), причем 55% данного снижения было достигнуто за счет ИМ, не связанного с тромбозом стента. Кроме того, в подисследовании DAPT были оценены эффекты продленной ДАТТ у пациентов с наличием и отсутствием ИМ как повода к реваскуляризации [24]. Выяснилось, что продленная ДАТТ в период до 30 месяцев позволила снизить частоту развития тромбоза стента с 1,9% (группа только АСК) до 0,5% у пациентов с ИМ в анамнезе ($p<0,001$), что было подтверждено и в группе пациентов с плановой ЧКВ, где частота тромбозов стентов составила 0,4%, а в группе АСК — 1,1% ($p<0,001$), соответственно. Длительная ДАТТ была также эффективна в двух анализируемых подгруппах пациентов и в отношении снижения риска комбинированной конечной точки эффективности (МАССЕ): у пациентов с ИМ — 6,8% в группе АСК и 3,9% — в группе пролонгированной ДАТТ ($p<0,001$); у пациентов без ИМ частота развития МАССЕ составила 5,3% в группе АСК и 4,4% — в группе пролонгированной ДАТТ, соответственно, ($p=0,08$). Таким образом, длительная ДАТТ снизила риск развития ишемических событий и тромбоза стента как у пациентов с ИМ, так и с плановыми ЧКВ. Величина такого эффекта была больше у пациентов с ИМ. Однако и пациенты с elective ЧКВ, оказывается, могут выигрывать от длительной ДАТТ.

Исследование DAPT акцентировало внимание на важной проблеме — при длительном использовании ДАТТ степень снижения ишемических событий, не ассоциированных со стентом, — важный фактор соотношения риск/преимущество. Этот факт был подтвержден в ряде других исследований [1, 11, 25] и может быть использован в качестве аргумента для девиза “лечить пациента, а не стент”.

С другой стороны, в отношении первичной конечной точки безопасности в исследовании DAPT — умеренных и массивных кровотечениях — в группе пролонгированного приема тиапиридинов частота развития их была закономерно выше. Сильные и средние кровотечения развились соответственно в 2,5% в группе пролонгированной двойной терапии и в 1,6% случаев в группе АСК ($p=0,001$).

Целесообразность использования длительной ДАТТ показана и с использованием другого нового антиагреганта — тикагрелора. PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) — первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее эффекты долгосрочной ДАТТ в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг в сутки) и тикагрелора в различных дозировках [26].

В исследование PEGASUS-TIMI 54 было включено 21162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Медиана времени от перенесенного ИМ до включения в исследование составила 1,7 лет, у половины (56,3%) пациентов ранее был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. У 83% пациентов в анамнезе были ЧКВ, и 59,4% имели многососудистое поражение коронарного русла. У трети (28%) пациентов был диагностирован сахарный диабет. Большинство (99,9%) пациентов до включения в исследование принимали аспирин, 97,3% — в дозе от 75 до 100 мг в сутки, статины (92,2-93,2%), бета-адреноблокаторы (82,2-82,4%) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II (79,9-80,9%). Таким образом, категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении терапии в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами длилось в среднем 33 месяца.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 показано, что по сравнению с плацебо (группой, использующей только аспирин) применение тикагрелора в дозе 60 мг или 90 мг 2 раза в сутки ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт. Так, в течение 3 лет первичная конечная точка, оценивающая эффективность пролонгированной ДАТТ, развилась только у 7,85% в группе пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки, у 7,77% — в группе принимавших тикагрелор в дозе 60 мг в сутки и 9,04% — в группе плацебо (ОР тикагрелор 90 мг vs плацебо 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96; $p=0,008$; ОР тикагрелор 60 мг vs плацебо 0,84; 95% ДИ 0,77-0,96; $p=0,004$). Кроме того, применение тикагрелора в дозе как 90, так и 60 мг в сутки было более эффективно в снижении смертности от ИБС, ИМ или инсульта. Применение дозы тикагрелора 60 мг в сутки на 25% снижало, по сравнению с плацебо, риск развития любого инсульта (ОР=0,75; 95% ДИ 0,57-0,98; $p=0,03$).

Частота развития первичной конечной точки безопасности, включающей большие кровотечения по классификации TIMI, оказалась выше у пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с плацебо. Так, в течение 3-летнего периода она была зарегистрирована у 2,6% пациентов, принимавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, у 2,3% — 60 мг в сутки и только у 1,06% — в группе плацебо. Закономерно на фоне комбинированной терапии отмечено увеличение частоты больших кровотечений согласно определению TIMI, по сравнению с плацебо, однако частота внутримозговых кровоизлияний или летальных кровотечений была небольшая (менее 1% за 3 года) и не различалась во всех терапевтических группах. Тикагрелор в дозировке 90 мг 2 раза в сутки значительно учащал кровотечения, в том числе крупные по классификации TIMI, требующие гемотрансфузий и прекращения лечения дезагрегантами. С позиции соотношения эффективности и безопасности доза тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки оказалась оптимальной.

Важным аргументом в пользу продленной ДАТТ у пациентов после ИМ явились данные Udell JA, et al. (2015), представивших мета-анализ рандомизированных исследований, включивший 33435 пациентов, средний срок наблюдения составил 31 месяц [27]. Критерий включения исследований в анализ — пациенты с перенесенным более чем 1 год назад ОКС (93% с ИМ) и наличием дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска — пожилого возраста, сахарного диабета, мультифокального атеросклероза. При этом критериями исключения из исследований явились факторы, повышающие риск развития кровотечений: исключали пациентов с приемом антикоагулянтов, пациентов со стабильной ИБС и недавним электрокардиографическим ЧКВ. У малого количества пациентов в анамнезе были инсульт или ТИА, 84% пациентов ранее перенесли ЧКВ. Таким образом, результаты мета-анализа в первую очередь распространяются на пациентов с анамнезом ИМ, успешно перенесших лечение в течение 12 месяцев ДАТТ без значительных кровотечений и сохранения его риска. Сравнивали эффективность и безопасность двух стратегий — монотерапии АСК и ДАТТ, основанной на приеме аспирина + любого антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Одно из исследований включало только пациентов с перенесенным более 1 год назад ИМ (PEGASUS-TIMI 54), в других в анализ включались данные по подгруппам пациентов с ИМ. В качестве второго антиагреганта в состав ДАТТ были включены все 3 известных препарата: клопидогрел (DES-LATE, CHARISMA MI, PRODIGY, ARCTIC-Interruption, DAPT), тикагрелор (PEGASUS-TIMI 54) и прасугрел (ARCTIC-Interruption, DAPT).

Определено, что продление ДАТТ снижает риск больших сердечно-сосудистых событий по сравне-

нию с приемом одного аспирина (6,4% vs. 7,5%; ОР=0,78; ДИ 0,67-0,90; p=0,001) и сердечно-сосудистой смертности (2,3% vs. 2,6%; ОР=0,85; ДИ 0,74-0,98; p=0,03). При этом повышение некардиальной смертности в группе пролонгированной ДАТТ не происходило (ОР=1,03; 0,76). Продление сроков приема ДАТТ также позволило снизить частоту повторных ИМ (ОР=0,70; ДИ 0,55-0,88; p=0,003), инсультов (ОР=0,81; ДИ 0,68-0,97; p=0,02) и тромбозов стентов (ОР=0,50; ДИ 0,28-0,89; p=0,02). В группе продленной ДАТТ значительно повышался риск больших кровотечений (1,85% в группе пролонгированной ДАТТ vs. 1,09% в группе аспирина, ОР=1,73; ДИ 1,19-2,50; p=0,004), однако без значимого повышения частоты фатальных кровотечений (0,14% vs. 0,17; ОР=0,91; ДИ 0,53-1,58; p=0,75). Не было различий в снижении риска развития комбинированной конечной точки (ККТ) в выбранных исследованиях (исследования не были гетерогенны). Преимущество ДАТТ не зависело от того, включались или не включались в исследования пациенты с ЧКВ. Таким образом, на большом количестве наблюдений у пациентов с анамнезом перенесенного ИМ, независимо от факта проведенного ЧКВ, были получены доказательства преимущества длительной ДАТТ, что позволяет расценивать этот факт не только как “профилактику тромбоза стента”.

Длительная ДАТТ у пациентов с анамнезом перенесенного ИМ, отличающихся большей активацией тромбоцитов [28] и неспецифической воспалительной реакцией [29, 30], чем у стабильных пациентов, имеет больше аргументов, снижая вероятность ишемических событий не только в коронарном бассейне. Так, результаты мета-анализа подчеркнули интересный факт — продленная ДАТТ у пациентов с ИМ в анамнезе снижает вероятность развития ишемического инсульта на 19% (ОР=0,81; 95% ДИ 0,68-0,97; p=0,02).

Каким образом приведенные выше исследования последних лет повлияли на позицию продленной ДАТТ в рекомендациях 2015г?

На Европейском конгрессе кардиологов 2015г были озвучены обновленные рекомендации по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Возможность и целесообразность продления ДАТТ более 1 года или укорочения сроков ДАТТ у таких пациентов представлена следующей фразой рекомендаций “...двойная дезагрегантная терапия может укорачиваться (до 3-6 месяцев у пациентов при имплантации стентов с лекарственным покрытием и высоким риском кровотечений (II b, A)) или продляться (например, до 30 месяцев (II b, A)) у отдельных пациентов, если это требуется” [31]. Что же явилось основанием к столь осторожному представлению позиции продленной ДАТТ? Безусловно, показатели безопасности, прежде всего — кровотечения. Ведь всякое усиление или продление антиагрегант-

ной терапии ассоциированы с увеличением риска развития кровотечений. Однако следует помнить, что, несмотря на высокий вред кровотечений, в том числе на фоне агрессивной антитромботической терапии, их развитие несопоставимо с вредом для здоровья, ассоциированным с ишемическими событиями. Последствия кровотечения обычно являются потенциально обратимыми (если не развивается тяжелая постгеморрагическая анемия с гипоксией жизненно важных органов). Существуют доказанные возможности снижения риска развития кровотечений на фоне ДАТТ. Учитывая, что большинство из них являются желудочно-кишечными, следует отдать предпочтение использованию минимально эффективных низких доз АСК. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большинство пациентов принимали именно малые дозы АСК — 75-100 мг в сутки. И с позиции безопасности весьма привлекательно выглядит возможность использования и меньших доз ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, что также продемонстрировано в исследовании PEGASUS-TIMI 54 — применение дозы 60 мг 2 раза в сутки тикагрелора вместо используемого в настоящее время 90 мг. Другим способом профилактики кровотечений является и добавление к лечению ингибиторов протонного насоса. Кроме того, для снижения риска развития геморрагического инсульта на фоне ДАТТ необходимо и тщательно контролировать артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией.

Несмотря на общность факторов риска развития ишемических событий и кровотечений, по мнению Matteau A, et al. (2015) только у 10% пациентов имеются критерии высокого риска развития кровотечений, в то время как маркеры высокого риска повторных ишемических событий имеют место у 90% пациентов, подвергшихся имплантации DES [32]. Данный факт позволяет утверждать, что популяция пациентов, имеющих сочетание высокого риска ишемических событий и умеренного или низкого риска кровотечений, велика.

Еще одним поводом для взвешенного отношения к необходимости широкого использования продленной ДАТТ с целью профилактики ишемических событий являются данные о влиянии такой терапии на показатели общей смертности. В исследовании DAPT длительное лечение АСК в сочетании с тиагопиридином неожиданно повысило на 36% показатели общей смертности. Причем увеличение показателей общей смертности не было связано с кровотечениями. Использование ДАТТ было ассоциировано с увеличением вероятности развития смерти, связанной со злокачественным новообразованием. Сходные результаты были получены и в исследовании SPS3, оценивающем эффекты ДАТТ у пациентов с лакунарными инсультами [33]. В этом испытании было показано, что применение ДАТТ (АСК + клопидогрель) у 3020 пациентов с перенесенными ОНМК не снизило риск развития повторного ОНМК, однако

повысило показатели общей смертности, связанные не только с повышением вероятности развития кровотечений, но и по другим некардиальным причинам. Вместе с тем в ряде других крупных рандомизированных исследований у пациентов с ИБС не выявлено изменений показателей смертности на фоне пролонгированной ДАТТ [27].

Примером является и мета-анализ Elmaeish S, et al. [34], включивший 14 рандомизированных клинических исследований (69644 пациента). Большинство включенных исследований связано с пациентами с ИБС, подвергнутых ЧКВ, в том числе по поводу ОКС, одно исследование включало пациентов с лакунарными инсультами. Продолжительность ДАТТ составила от 6 до 43 (в среднем 24) месяцев, вторым препаратом во всех исследованиях явился тиагопиридин (в большинстве — клопидогрель). Не было выявлено связи между длительностью ДАТТ и показателями как общей, так и сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности. Причем результаты этого мета-анализа не изменились как с включением, так и с исключением исследования DAPT. Возможные причины повышения вероятности несердечно-сосудистой смертности в исследованиях с длительной ДАТТ активно обсуждаются. Многие эксперты склонны расценивать эту находку как вариант статистической ошибки в исследованиях с небольшим количеством наблюдений, не нацеленных на оценку показателей общей смертности и ее структуры. Еще одним объяснением этого факта является мнение о том, что ДАТТ может выступать в качестве стресс-фактора, провоцирующего недиагностированные на момент скрининга злокачественные новообразования, которые в ходе лечения проявляются кровотечениями. Однако в ряде исследований — как DAPT, так и PEGASUS-TIMI 54, не было указаний на преимущественную локализацию опухолевого процесса в желудочно-кишечном тракте как источника кровотечений. Наконец, есть мнение и о том, что на фоне применения агрессивной вторичной профилактики ишемических событий меняется структура общей смертности, а снижение показателей сердечно-сосудистой смертности ассоциировано с повышением доли смертей, приходящихся на вторую по значимости патологию — злокачественные новообразования [35].

Результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 актуализируют проблему оценки соотношения рисков ишемических и геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики. Необходимо выделять категорию пациентов с одной стороны, имеющих высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий. К таким пациентам, безусловно, должны быть отнесены пациенты с перенесенным ранее ишемическим событием, с проявлениями мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения

коронарного русла, а также сахарный диабет и почечную дисфункцию. С другой стороны, у таких пациентов не должен быть высоким риск развития кровотечений, в том числе наличие в анамнезе перенесенных кровотечений и потребности в длительном приеме антикоагулянтов. Возможно, более жесткий отбор пациентов с риском геморрагических событий позволит максимально их минимизировать при проведении ДАТТ. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 в качестве критерия исключения для ограничения развития кровотечений были указаны наличие геморрагического диатеза, любого по времени эпизода интракраниального кровотечения, наличие опухоли центральной нервной системы, аневризм и мальформаций сосудов головного мозга, интракраниальных или спинальных операций в течение последних пяти лет. Приведенные критерии исключения свели до минимума развитие таких фатальных осложнений ДАТТ, как интракраниальные кровоизлияния. В то же время в качестве критерия исключения с позиции профилактики гастроинтестинальных кровотечений было указано только на наличие в течение последних 6 месяцев кровотечения из желудочно-кишечного тракта или проведение больших хирургических вмешательств в течение последних 30 дней.

Таким образом, любая стратегия, направленная на усиление или продление антиагрегантных эффектов лекарственных препаратов, закономерно будет сопровождаться повышением риска развития кровотечений. Искусство врача заключается в том, чтобы, сохранив профилактические эффекты, не повысить вероятность кровотечений. Основной подход, обеспечивающий это равновесие, — тщательная оценка пациента как на этапе принятия решения о необходимости такой терапии, так и в процессе его лечения, мониторируя показатели, характеризующие вероятность развития кровотечения.

Важность результатов этого исследования для России велика. С одной стороны, в России наиболее высок риск развития неблагоприятных сосудистых событий [36], с другой — низкая приверженность к терапии на протяжении даже одного года. По данным регистра РЕКОРД уже через 6 месяцев после перенесенного ОКС только 82% пациентов сохраняют прием ДАТТ [37]. Результаты исследования Толпыгиной С. Н. и др. (2013г) свидетельствуют о том, что в течение 12 месяцев принимали ДАТТ только 38% пациентов, нуждавшихся в ней [38]. В связи с этим появление исследований, демонстрирующих важность длительной агрессивной вторичной профилактики ишемических событий и смерти, ставит как перед врачами, так и перед пациентами, проблему повышения приверженности к выполнению рекомендаций как инструмента снижения высоких показателей смертности жителей России.

Исследования DAPT и PEGASUS-TIMI 54 оставили для обсуждения много вопросов, в том числе

таких, как возможность минимизации риска развития кровотечений на фоне длительной ДАТТ, кроме тщательного отбора пациентов перед принятием решения о ее необходимости. С позиции этого актуален выбор оптимальных инструментов (шкал) для оценки вероятности развития геморрагических осложнений у стабильных пациентов, поскольку в настоящее время для данной категории пациентов с ИБС такие шкалы отсутствуют [39]. В последние годы появление исследований, оценивающих возможные вариации доз ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, используемых в составе длительной ДАТТ, — определенный шаг к персонализированной вторичной профилактике и управлению риском ишемических и геморрагических событий [26, 40, 41].

Кроме того, одним из вариантов длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском как ишемических, так и геморрагических событий может быть рассмотрена возможность использования монотерапии ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, что в настоящее время изучается в ходе исследования GLOBAL LEADERS trial (NCT01813435) [42]. До сих пор актуален и поиск маркеров, обеспечивающих оптимальную персонализированную стратегию дозирования препаратов, входящих в состав ДАТТ. Вместе с тем проведенные исследования, оценивающие реактивность тромбоцитов и генетические маркеры, определяющие вариабельность ответа на антиагреганты, не позволили обосновать возможность использования этих тестов в рутинной практике [43, 44]. До сих пор нет понимания того, какова оптимальная длительность ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: один год (как в исследовании CURE, PLATO), 30 месяцев (DAPT) или 48 месяцев (PEGASUS-TIMI 54). Вряд ли стоит надеяться на результаты исследований и регистров, оценивающих плюсы и минусы сверхдлительной терапии, тем более, что ни один из них не оценивает вариант пожизненного лечения [45].

Однако, учитывая приведенный выше факт о том, что риск развития последующих ишемических событий у пациентов, ранее перенесших ИМ, в течение 3 лет продолжает расти, по-видимому, наиболее разумным является пожизненное лечение пациентов крайне высокого ишемического риска малыми дозами АСК и другим антитромботическим препаратом на фоне постоянного мониторинга показателей, обеспечивающих безопасность лечения. Безусловно, вопрос о необходимости длительной ДАТТ и сроках ее проведения должен решаться индивидуально. В перспективе у каждого пациента, перенесшего сердечно-сосудистое событие, следует оценивать необходимость пролонгирования ДАТТ и подбирать длительность приема последней, исходя из наличия объективных факторов, способствующих развитию ишемических событий, и риска кровотечений.

Литература

- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 47: 1982-8.
- Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J — Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 1: 198-204.
- Montalescot G, Briege D, Dalby A, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(7): 832-47.
- 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) *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014. European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
- Cutlip DE, Kereiakes DJ, Mauri L, et al. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol Interv* 2015; 8: 404-10.
- Maury L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Eng J Med* 2007; 356: 1020-9.
- 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. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (24): e139-228.
- 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124: 574-651.
- The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966-72.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT.3rd, et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999-1010.
- Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *European Heart Journal* 2014; 35: 2083-93.
- Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 506-12.
- Gwon HC, Hahn J, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012; 125: 505-13.
- Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(13): 1298-310.
- Price MJ. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Am Coll Cardiol* 2015; 65(13): 1311-3.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
- Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics* 2015; 6(2): 12-9. Russian (Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? Кардиосоматика 2015; 6 (2): 12-9).
- Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690-5.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1495-504.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-66.
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC* 2015; 65(20): 2211-21.
- Bonaca MP, Bhatt D, Braunwald E, et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167: 437-44.e5.
- Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, et al. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Ubell JA, Bonaca MC, Collet JP, et al. Long-term antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
- Stone GW, Witzenbichler 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.
- Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012; 98: 1153-9.
- Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, et al. Prognostic value of different inflammatory markers in STEMI. *Kardiologia* 2011; 3: 24-30. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др.) Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2011; 3: 24-30).
- 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015. European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Matteau A, Yeh RW, Camenzind E, et al. Balancing Long-Term Risks of Ischemic and Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents *Am J Cardiol*. 2015; 116(5): 686-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.036. Epub 2015 Jun 3.
- The SPS3 Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Eng J Med* 2012; 367: 817-25.
- Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 792-8.
- Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, et al. Trends in Cause of Death after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2014; 129: 1286-94.
- Boytsov SA Prevention of noncommunicable diseases in the country: from what to do to how to do. *Preventive Medicine* 2012; 2: 3-10. Russian (Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от "что делать" к "как делать". Профилактическая медицина 2012; 2: 3-10).
- Erikh AD. Dual antiplatelet therapy: needs for compliance to therapy and possibilities its increase. *Atherothrombosis* 2014; 2: 25-33. Russian (Эрлих А.Д. Двойная антиагрегантная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения. Атеротромбоз 2014; 2: 25-33).
- Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS register (part 2). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(5): 494-9. Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(5): 494-9).
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Garcia-Acuna JM, et al. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol* 2014; 6(11): 1140-48.
- Garraat KN, Weaver WD, Jenkins RG, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation* 2015; 131: 62-73.
- Cayla G, Guisset T, Silvan J, et al. Platelet function monitoring in elderly patients on prasugrel after stenting for an acute coronary syndromes design of the randomized antarctic study. *Am Heart J* 2014; 168: 674-81.
- Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J — Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 1: 198-204.
- 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.
- Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Eng J Med* 2012; 367: 2100-9.
- Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(11): 1273-85. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.018.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Васильева Л. В., Евстратова Е. Ф., Никитин А. В., Бурдина Н. С., Леднёва В. С.

Цель. Оценка клинической эффективности применения комбинации накожного и надвенозного НИЛИ в сочетании с парентеральным введением хондроитина сульфата (Хондрогард®) у пациентов ОА с сопутствующей кардиоваскулярной патологией.

Материал и методы. Обследовано 65 женщин и 15 мужчин, в возрасте $50,62 \pm 8,9$, страдающих остеоартрозом тазобедренных и коленных суставов с рентгенологической стадией I-III. Пациенты испытываемой группы через день внутримышечно получали Хондрогард® на протяжении 2 месяцев, НИЛИ, накожно и надвенозно, низкие дозы НПВП. Контрольные группы получали или Хондрогард с ТТ или ТТ.

Результаты. Показана достоверная более значимая положительная динамика параметров болевого суставного синдрома по результатам ВАШ в баллах и мм, и параметров АД и ЧСС в испытываемой группе, пролеченной Хондрогардом®, НИЛИ.

Заключение. Дифференцированная терапия больных ОА с кардиоваскулярной патологией комбинацией НИЛИ, Хондрогарда® и ТТ значимо уменьшает в более короткие сроки болевой суставной синдром, улучшает параметры АД, ЧСС, по сравнению с больными, получавшими Хондрогард® и ТТ или ТТ, что позволяло уменьшить курсовые дозы НПВП, минимизировать их побочные эффекты.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 84–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-84-89>

Ключевые слова: остеоартроз, артериальное давление, Хондрогард®, лазерное излучение.

ГБУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия.

Васильева Л. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой терапии, Евстратова Е. Ф.* — д.м.н., доцент кафедры терапии, Никитин А. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Бурдина Н. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии, Леднёва В. С. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

elizavet-evstratov@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НПВС — нестероидные, противовоспалительные средства, КМС — костно-мышечная система, БКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение, ОА — остеоартроз, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ТТ — традиционная терапия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 21.01.2016

Рецензия получена 16.04.2015

Принята к публикации 23.04.2015

DIFFERENTIATED APPROACH TO TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Vasilieva L. V., Evstratova E. F., Nikitin A. V., Burdina N. S., Lednyova V. S.

Aim. Assessment of clinical efficacy of cutaneous and supraveneal cutaneous low-intensity radiation (CLIR) together with parenteral chondroitin sulfate (Chondrogard®) in osteoarthritis patients with cardiovascular comorbidities.

Material and methods. Totally, 65 women and 15 men studied, at the age $50,62 \pm 8,9$ y.o., with knee and hip osteoarthritis stage I-III by X-ray staging. Patients from treatment group underwent intramuscular Chondrogard® once in 2 days for 2 months, with CLIR, cutaneous and supraveneal, and low doses of NSAIDs. Controls received Chondrogard® with common therapy (CT) or only CT.

Results. The significantly better dynamics is shown of the pain syndrome in joint is

shown by the results of VAS in points and mm, and BP and HR, comparing to those receiving Chondrogard® and CT, that made to decrease the dosages of NSAIDs and to minimize side effects.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 84–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-84-89>

Key words: osteoarthritis, blood pressure, Chondrogard, laser radiation.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Остеоартроз (ОА) остаётся лидером по распространенности среди других болезней суставов. Показано, что пациенты с ОА страдают как минимум 4-6 коморбидными заболеваниями. У больных ОА констатируют АГ, ИБС, высокий уровень холестерина [1]. Коморбидность, возраст и лекарственный патоморфизм ухудшают качество жизни больного, затрудняют лечебно-диагностический процесс [2]. Последние годы ОА воспринимается учёными как агрессивный катаболизм суставного хряща, требующий активного противовоспалительного и хондропротективного лечения [3, 4]. Широко применяемыми в клинической практике препаратами для лечения болевого суставного синдрома у больных ОА по-

прежнему остаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [5]. Однако высокая эффективность НПВС сочетается с риском развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения [6, 7]. Проблема лечения ОА — одна из актуальных в суставной патологии. На современном этапе Российские национальные рекомендации, рекомендации EULAR и другие включают в качестве терапевтического средства для лечения пациентов с ОА хондроитин сульфат (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма» Сотекс®, Россия) [8]. Клинические исследования показали: хондроитин сульфат эффективно тормозит деградацию суставного хряща с минимумом побочных эффектов

[9-11]. Перспективным направлением современной медицины и будущего является низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) [12]. Преимущество использования НИЛИ — безболезненное, неинвазивное воздействие, доступность, безопасность используемых методик. НИЛИ обладает противовоспалительным, десенсибилизирующим, гипохолестеринемическим, седативным, гипотензивным и другими эффектами. Для терапевтических целей в основном используют НИЛИ с длиной волн 0,632 мкм и 0,830-0,888 мкм [10]. Комбинированное применение хондроитин сульфата и НИЛИ, воздействие этой комбинации на суставной хрящ, болевой синдром, сопутствующую кардиоваскулярную патологию клиницистами не изучалось. Поэтому задачей исследования являлась оценка клинической эффективности применения комбинации накожного и надвенозного НИЛИ в сочетании с парентеральным введением препарата Хондрогард® у пациентов ОА с сопутствующей кардиоваскулярной патологией.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. Критериями включения пациентов в исследование были следующие:

- стационарные и амбулаторные пациенты обоих пола, возраст 55-68 лет;
- остеоартроз в соответствии с критериями ACR (1987);
- боль в коленных суставах;
- утренняя скованность не более 30 мин;
- рентгенологическая стадия I-III по J. Kellgren и J. Lawrence;
- боль при ходьбе более 50 мм (5 баллов) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- наличие или отсутствие реактивного периапатрита коленных или тазобедренных суставов по данным ультразвукового исследования (УЗИ);

Письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: хирургическое лечение артроза в течение предшествующих 6 мес.;

- лечение глюкокортикостероидами в течение последнего месяца;
- лечение иными структурно-модифицирующими средствами (хондропротекторами) в течение последних 3 мес.;
- тяжелые заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой и кровеносной систем;
- обострение язвы желудка или 12-перстной кишки в течение последних 12 мес.;
- наличие иных ревматических заболеваний.

В исследование, после предварительного подпи-

сания информированного согласия, включили 65 (81,2%), женщин и 15 (18,8%) мужчин, средний возраст которых составил $50,62 \pm 8,9$. Все пациенты страдали ОА тазобедренных и коленных суставов — рентгенологическая стадия I-III по J. Kellgren и J. Lawrence, с реактивным синовитом и сопутствующей ИБС, АГ, таблица 1. Диагноз ИБС, АГ ставился согласно МКБ-10, рекомендациям Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (2013). Пациентам испытываемой группы помимо традиционной терапии (ТТ — 3-5 дневный курс НПВС) через день внутримышечно вводили Хондрогард® на протяжении 2 месяцев (№ 30). Первые три инъекции выполнялись в дозе 1 мл (100 мг), последующие — в дозе 2 мл (200 мг). Лазеротерапию проводили полупроводниковым лазерным аппаратом “Мустанг2000” с излучающими головками МЛОК1 и КЛОЗ путем накожного облучения по полям и надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК). Для накожного облучения суставов использовали излучение с длиной волны 0,89 мкм, частотой импульсов 1500 Гц, импульсной мощностью 5 Вт, длительностью экспозиции на одно поле 1-2 минуты. Для НЛОК использовали головку КЛОЗ, излучающую красное лазерное излучение с длиной волны 0,63 мкм, мощностью 2,5 мВт по стабильной контактной методике, по 1 минуте на проекцию кубитальной вены с 2-х сторон. Общее время процедуры за один сеанс не более 15 минут, 10 ежедневных процедур на курс, 2 курса в течение 6 месяцев. Больные второй группы получали только Хондрогард® и ТТ (10-дневный курс НПВС, физиотерапия). Больные третьей группы получали только ТТ. Из 80 больных, включенных в исследование, полный 10-дневный курс лечения в стационаре завершили все 80 пациентов и продолжали лечение в амбулаторных условиях. Клинические показатели суставного син-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ОА в исследуемых группах

Группы	1	2	3
Возраст (годы)	56-58	54-62	50-68
Женщины	28	16	16
Мужчины	11	4	5
Длительность ОА (годы)	4-10	4-10	4-10
Синовит коленного сустава (годы)	4	6	2
Рентгенологическая стадия	I	12	6
	II	27	10
	III	-	4
Нарушение функции суставов	I	6	6
	II	30	12
	III	3	2
Сопутствующие заболевания (АГ, ИБС)	12	28	20

Таблица 2

**Изменение выраженности боли в сравниваемых группах в покое
под влиянием различных схем терапии в динамике лечения (баллы) (M±m)**

Группы больных	Характер боли (баллы)			
	1-3 день	8-10 день	28-30 дней	6 месяцев
1 группа	3,48±0,72	1,8±0,08**	1,12±0,42**	0,68±0,26**
2 группа	3,67±0,44	2,85±0,32	1,24±0,28**	1,14±0,18**
3 группа	2,94±0,79	2,4±1,02	2,14±0,24	2,72±0,32

Примечание: ** — достоверность различий показателей до лечения и через 8–10, 30 дней и 6 месяцев терапии в сравниваемых группах от исходных данных (p<0,001).

Таблица 3

**Сравнительная оценка динамики боли в покое в зависимости
от положения по ВАШ (мм) у больных ОА в сравниваемых группах 1,2 (M±m)**

Данные по ВАШ	Больные ОА (n=60)			
	До лечения, мм		8-10 день лечения, мм	
	1 группа (n=39)	2 группа (n=20)	1 группа (n=39)	2 группа (n=20)
Ночью в кровати	40,8±1,83	44,6±1,88	22,8±1,29**	40,1±1,28*
Сидя или лежа	31,2±1,68	31,3±1,70	23,9±1,35**	26,3±1,57
В вертикальном положении	47,2±1,90	46,5±2,06	24,6±1,88**	32,9±1,47**

Примечание: * — достоверность различий показателей в динамике терапии в сравниваемых группах (p<0,05), ** — достоверность различий показателей до лечения и через 8-10 дней лечения, (p>0,05).

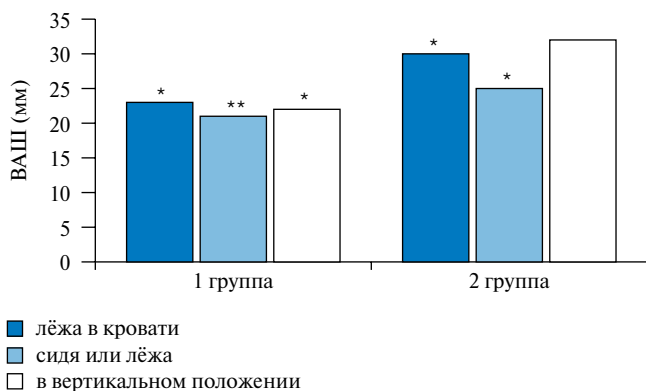


Рис. 1. Сравнительная оценка уменьшения боли в суставах по ВАШ (в мм) в зависимости от положения в пространстве у больных остеоартрозом после 8-10 дня лечения в группах 1, 2.

Примечание: * — p<0,001, достоверность отличия в группах, ** — p<0,05, достоверность отличия в динамике лечения.

дрома оценивались по результатам исследования ВАШ в баллах и мм. Также анализировались значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), по данным суточного мониторирования АД (СМАД). Исследовали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Динамика исследуемых показателей до и после лечения на 8-10, 28-30 день и через 6 месяцев отражена в таблицах и рисунках. Статистический анализ итогов исследования оценивался программой Statistika-6.

Результаты

В динамике лечения констатировали, что у больных, получавших комбинированную терапию Хондрогардом®, НИЛИ и ТТ (1 группа) боль в покое в баллах достоверно уменьшилась через 8-10 дней на 1,68 балла (p<0,05). Из 39 больных испытываемой группы в эти сроки болевой синдром сохранялся только у 1-го больного (2,5%), У пациентов, получавших ТТ и Хондрогард® (20 пациентов, 2 группа) на 10-й день боль уменьшилась на 0,82 балла. Сохранилась боль у 8 больных (40,0%). У больных, получавших только ТТ (21 пациент, 3 группа) боль уменьшилась только на 0,54 балла и эти изменения были недостоверны, p>0,05. Боль в этой группе сохранилась на 8-10 день лечения у 14 больных (66,6%). Положительная тенденция оценки боли по ВАШ в баллах в группе 1 и 2 отмечалась через 30 дней и 6 месяцев наблюдения, однако в группе 1, пролеченных НИЛИ, Хондрогардом® и ТТ динамика была значительно лучше. Достоверность отличия в группах 1-2 составила p<0,001. Обращает внимание значительное снижение ВАШ в баллах в группе 1 уже в первые дни лечения НИЛИ, Хондрогардом® и ТТ. В группе 2, пролеченной только Хондрогардом® и ТТ, выраженное улучшение болевого суставного синдрома отмечалось только через 30 дней и через 6 мес. лечения, что можно объяснить медленным накопительным эффектом Хондрогарда®. Однако данная схема позволила через тридцать дней уменьшить дозы НПВП или отказаться от них, таблица 2. В группе больных, про-

ХОНДРОГАРД®

Подвижной сУстав



ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного введения

1 мл №10, 2 мл №10



- Улучшает подвижность пораженных суставов
- Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани
- Значительно уменьшает болевой синдром при остеоартрозе, остеохондрозе
- Раствор имеет высокую биодоступность*
- Способствует более быстрому формированию костной мозоли при переломах

*«Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартроза». С. Г. Аникин, Е. М. Зайцева, «Трудный пациент» №5, том 12, 2014 г.

Регистрационный номер: ЛСП-005817/09 от 17.07.2009

Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

Для медицинских и фармацевтических конференций



Таблица 4

Динамика боли при движении по ВАШ в мм у больных ОА в сравниваемых группах 1,2 на 8-10 день лечения ($M \pm m$)

Данные по ВАШ	Больные ОА (49)			
	До лечения, мм		После 8-10 дня лечения, мм	
	1 группа (n=39)	2 группа (n=20)	1 группа (n=39)	2 группа (n=20)
Боль при движении (ВАШ, мм)	62,8 $\pm$ 1,62	58,3 $\pm$ 1,37	41,9 $\pm$ 1,36*	54,2 $\pm$ 1,76

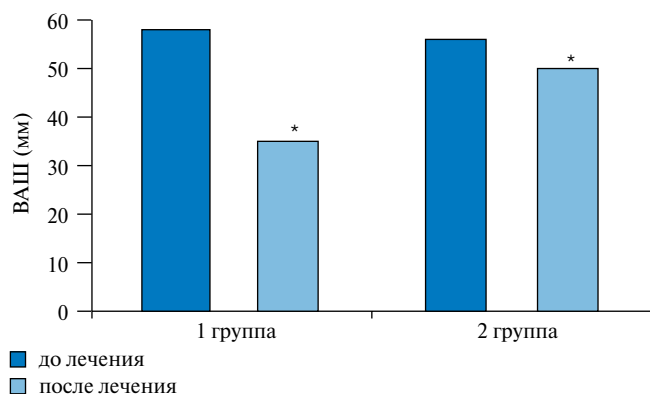
Примечание: * — $p < 0,001$.

Рис. 2. Сравнительная оценка эффективности комплексной терапии с хондрогадом, НИЛИ и ТТ у больных ОА в отношении боли при движении по ВАШ в мм на 8-10 день лечения.

Примечание: * — $p < 0,001$, достоверность отличия в группах.

леченных ТТ, тенденция положительной динамики ВАШ в баллах наблюдалась на 8-10 и 28-30 день лечения, но не была достоверной ($p > 0,05$). Через 6 месяцев у больных данной группы боль усилилась, что отразилось на значениях ВАШ. Данный показатель увеличился и не отличался от исходного, будучи недостоверным ($p > 0,05$).

Представлялось интересным сравнить динамику боли по ВАШ в мм у больных первой и второй группы в зависимости от положения в пространстве с целью уточнения преимуществ совместного действия НИЛИ и хондроитин сульфата. Как видно при использовании в лечении больных ОА НИЛИ и Хондрогада®, отмечено уменьшение показателей боли по ВАШ в мм “ночью в кровати” на 18 мм (44,7%), в положении сидя или лежа — на 7,3 мм (23,4%). В вертикальном положении боль уменьшилась на 22,6 мм (47,9%). Полученные результаты уменьшения боли в зависимости от положения в пространстве по ВАШ в мм являются достоверными ($p < 0,01$). При проведении лечения Хондрогадом® в комбинации с ТТ в эти же сроки отмечено достоверное улучшение показателей на 13,6 мм (28,4%) только по показателю “боль в вертикальном положении”. В результате сравнительной оценки динамики боли по ВАШ в мм в зависимости от положения в пространстве у пациентов группы, пролеченной Хондрогадом® в комбинации с НИЛИ и ТТ и группы, получившей только ТТ и Х до и после лечения выявлено, что наибольшая

эффективность была достигнута в группе, получавшей комплексное лечение НИЛИ, Хондрогадом® и ТТ, ($p < 0,05$), таблица 3, рисунок 1.

Сравнительный анализ в группах 1, 2 боли в суставах по ВАШ в мм, оценка которой проводилась без нагрузки, показал следующие результаты: на 3-5 день лечения под воздействием НИЛИ и Хондрогада® получено достоверное снижение интенсивности “боли при движении” у больных 1-й группы на 20,9 мм (35%) ($p < 0,001$) таблица 4. Уменьшение показателя “боли при движении” по ВАШ в группе, получавшей НИЛИ, Хондрогад® и ТТ, нарастало по мере увеличения количества сеансов ($p < 0,001$) Показатели ВАШ у пациентов, пролеченных ТТ в сочетании с Хондрогадом®, улучшались только к концу 3-й недели и были достоверно хуже рисунок 2. Ежедневная оценка пациентами боли при движении при лечении Хондрогадом® и НИЛИ показала максимум улучшения уже к 8-10-й процедуре (31,5%). В группе, получавшей ТТ и Хондрогад®, эффективность лечения составила всего 7,0%.

Динамика снижения исходно повышенных параметров АД в группах, ЧСС, приступов загрудинных болей была следующей. В испытываемой группе САД снизилось с $160,8 \pm 6,9$ мм рт.ст. до $130,4 \pm 3,4$ мм рт.ст., ДАД — с $98,9 \pm 2,6$ до $86,3 \pm 5,4$, ПАД — с $62,2 \pm 3,44$ до $4,8 \pm 3,6$; ЧСС также достоверно уменьшилась ($p < 0,05$). У пациентов испытываемой группы достоверно раньше (на 5-8-й день) уменьшились приступы загрудинных болей, нормализовался сон ($p < 0,05$). В группе, пролеченной Хондрогадом® и ТТ, отмечалась положительная, но недостоверная динамика вышеперечисленных параметров ($p > 0,05$), а у пациентов, получавших только ТТ (НПВС и физиотерапия) наблюдалось достоверное ухудшение всех вышеперечисленных параметров ($p > 0,05$). Положительная динамика параметров АД и ЧСС в испытываемой группе объясняется седативным и гипотензивным воздействием НИЛИ на сердечно-сосудистую систему. Комбинация Хондрогада® и НИЛИ значительно уменьшила показатели болевого суставного синдрома в более короткие сроки вследствие потенцирования совместного обезболивающего и противовоспалительного эффектов. Это позволило уменьшить курсовые дозы НПВС и, как следствие, минимизировать побочные эффекты НПВС, причем 8 (20,5%) больных полностью отказались от приема НПВС.

Таким образом, лечение больных ОА с кардиоваскулярной патологией комбинацией НИЛИ, Хондрогад[®] и ТТ значительно уменьшает болевой суставной синдром, улучшает параметры АД и ЧСС, по сравнению с лечением Хондрогадом[®] и ТТ или только ТТ. Лечение больных Хондрогадом[®] и ТТ

тоже обладает значительным положительным воздействием на болевой суставной синдром, но в более поздние сроки. Преимущество комбинации Хондрогад[®] и НИЛИ позволяет рекомендовать данную методику к широкому применению у больных ОА с кардиоваскулярными рисками.

Литература

1. Mendel' OI. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. General risk factors and cliniko-pathogenetic interrelations. Treatment optimization. Profilakticheskaja medicina 2010; (3): 35-41. Russian (Мендель О.И. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинко-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация лечения. Профилактическая медицина 2010; (3): 35-41).
2. Van Dijk GM. Comorbidity, limitations activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. BM Musculoskeletal Dis. 2008; 9: 95.
3. Alekseeva LI, Zajceva EM. Perspective directions of therapy of osteoarthritis. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2014; 52(3): 247-50. Russian (Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология 2014; 52: 247-50).
4. Badokin VV. Ways of optimization of therapy of osteoarthritis. Russkij medicinskij zhurnal 2006; 14(25): 1824-5. Russian (Бадюкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза. Русский медицинский журнал 2006; 14.(25): 1824-5).
5. Nasonov EL, Karateev AE. Application of no steroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations. Russkij medicinskij zhurnal 2006; 14 (25): 1769-77. Russian (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Практические рекомендации. Русский медицинский журнал 2006; 14. (25): 1769-77).
6. Balabanova RM, Kaptaeva AK. Whether the role of nonsteroid anti-inflammatory preparations during an era of biological agents will change. Russkij medicinskij zhurnal 2006; 14 (4): 278-81. Russian (Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Изменится ли роль нестероидных противовоспалительных препаратов в эру биологических агентов. Русский медицинский журнал 2006; (4): 278-81).
7. Evstratova EF. A clinical assessment of efficiency of various methods of pathogenetic therapy of patients with an articulate syndrome with associated diseases of internals. Sistemnyj analyze i upravlenie v biomedicinskih sistemah.2009; 8 (2): 239-42. Russian (Евстратова Е.Ф. Клиническая оценка эффективности различных методов патогенетической терапии больных суставным синдромом с сопутствующими заболеваниями внутренних органов. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2009; 8(2): 239-42).
8. Alekseeva LI. Research of efficiency, shipping and safety of a preparation Hondrogard at patients with osteoarthritis. Farmateka 2013; (7): 60-4. Russian (Алексеева Л.И. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогад у пациентов с остеоартрозом. Фарматека 2013;(7): 60-4).
9. Lazebnik LB, Drozdov VN. Efficiency of a hondroitinsulfat at treatment of a gonartroz and a coxarthrosis at patients of advanced age. Terapevticheskij archive. 2005; (8): 64-9. Russian (Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Эффективность хондроитинсульфата при лечении гонартроза и коксартроза у больных пожилого возраста. Терапевтический архив 2005; (8): 64-9).
10. Miller L, Peres M, Monfort J, et al. Effectiveness of chondroitin sulfate in concomitant knee osteoarthritis and psoriasis; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. OsteoarthritisCartil.2010; 18: 32-40.
11. Vallieres M, du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate OsteoarthritisCartil. 2010; 18:1-6.
12. Moskvina SV, Bujlin AV. Bases of laser therapy. M.; Tver: Triada: 2006; 256 p. Russian (Москвина С.В., Буйлин А.В. Основы лазерной терапии. Тверь: Триада, 2006; 256 с).

ХИРУРГИЧЕСКАЯ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

Гордеев И. Г., Лебедева А. Ю., Волов Н. А., Гришина И. С., Семиохина А. С.

В данной статье выполнен сравнительный анализ тактик рациональной полной и неполной реваскуляризации, у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и со стенокардией напряжения, подвергшихся многососудистому стентированию и аорто-коронарному шунтированию.

Пациенты с диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий являются одной из наиболее сложных категорий больных. Потребность в выполнении реваскуляризации в этой группе высока и, по данным ряда авторов, составляет 70% от всех оперативных вмешательств. Это обусловлено как изменением демографической ситуации (неуклонное старение населения), так и манифестацией ишемической болезни сердца в молодом возрасте, что впоследствии проявляется утяжелением морфологического субстрата. Проблема выбора оптимальной тактики (аорто-коронарное шунтирование, эндоваскулярная реваскуляризация, консервативное ведение) лечения диффузного коронарного атеросклероза до сих пор является предметом споров и дискуссий в современной научной литературе.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 90–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-90-94>

Ключевые слова: ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, многососудистое поражение, неполная реваскуляризация миокарда, многососудистое стентирование, АКШ.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 л/ф, Лебедева А. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Волов Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Гришина И. С. — заведующая 6-м кардиологическим отделением, Семиохина А. С. — аспирант кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aila1287@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, МТ — медикаментозная терапия, КА — коронарная артерия, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, МП — многососудистое поражение, МС — многососудистое (множественное) стентирование, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ПМЖВ — передняя межжелудочковая артерия, ЛКА — левая коронарная артерия.

Рукопись получена 22.05.2015

Рецензия получена 03.06.2015

Принята к публикации 10.06.2015

SURGICAL AND ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION OF MYOCARDIUM IN MULTIVESSEL DISEASE

Gordeev I. G., Lebedeva A. Yu., Volov N. A., Grishina I. S., Semiokhina A. S.

The article focuses on the comparative analysis of tactics of the rational complete and incomplete revascularizations in patients with ST elevation myocardial infarction and angina, underwent multivessel stenting and coronary bypass grafting.

Patients with diffuse atherosclerotic lesion of coronary arteries are one of the most strenuous kinds of patients. The demand for revascularization of high in this group and, by the data of several authors, is up to 70% among all surgeries. This originates from the changes in demographics (population ageing) as the manifest of ischemic disease in younger age that further presents with the worse morphological substrate. The problem of optimal tactics choice (coronary bypass, endovascular revascularization, conservative strategy) of diffuse coronary atherosclerosis is still of the main topics in discussion and controversy in science.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 90–94

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-90-94>

Key words: CHD, angina pectoris, myocardial infarction, multivessel disease, incomplete myocardial revascularization, multivessel stenting, CBG.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Консервативная терапия эффективна лишь у части больных ИБС, в связи с этим продолжают поиски новых, более эффективных методов лечения стенозирующего коронарного атеросклероза. В ряде случаев, при значительных стенозах ствола ЛКА, многососудистом поражении коронарных артерий в сочетании с дисфункцией ЛЖ, стенокардии напряжения III-IV ФК на фоне максимальной антиангинальной терапии выбор тактики осуществляется в пользу хирургических методов лечения.

Реваскуляризация миокарда является одним из наиболее эффективных методов лечения больных с разными формами ИБС.

В настоящее время считается доказанным, что ранняя реперфузия миокарда (в пределах первых 6 ч

от начала заболевания) является эффективным методом ограничения повреждения сердечной мышцы при ИМнСТ. Известно также, что чем раньше удастся восстановить кровоток в ИЗА, тем меньше некротический очаг в миокарде и апоптоз кардиомиоцитов в инфарктной и перинфарктной зонах. Это в свою очередь сохраняет сократительную способность миокарда и предупреждает процессы ремоделирования левого желудочка, снижая тем самым летальность и частоту серьезных кардиальных событий на госпитальном этапе [1, 2]. По мнению некоторых авторов, раннее восстановление кровотока в ИЗА влияет также благоприятно и на отдаленный прогноз этих больных [3].

Оптимальный метод реваскуляризации миокарда не только определяет ближайшие и отдаленные

исходы лечения, но и влияет на качество жизни, социальную реабилитацию и частоту повторных значимых кардиоваскулярных событий.

Насущность обсуждаемого вопроса предопределена рядом факторов. Пациенты с ИБС — достаточно неоднородная группа, более половины пациентов имеют многососудистый характер поражения, представляя собой сложную и тяжелую категорию больных.

Тактика ведения пациентов с многососудистым поражением при клинической картине стабильной стенокардии и ИМ регулярно подвергается критике, динамически изменчива и окончательно не решена [4].

В рамках исследования MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study, 1995-2000гг), с длительным периодом наблюдения (5 лет), проводившегося в Америке, наблюдалась небольшая когорта пациентов — 611 пациент с многососудистым поражением КА, с целью оценки относительной эффективности трех возможных терапевтических стратегий для пациентов с множественным поражением коронарных артерий, стабильной стенокардией, и сохраненной функцией ЛЖ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: перенесшие АКШ ($n=203$), ЧКВ ($n=205$), или находящиеся на консервативной (медикаментозной) терапии ($n=203$). У 41% пациентов было двухсосудистое поражение коронарных артерий, у 58% — трехсосудистое поражение коронарных артерий. Результаты исследования продемонстрировали то обстоятельство, что наименее благоприятные исходы были у пациентов из группы МТ. Группы АКШ и ЧКВ не отличались по количеству смертельных исходов и ИМ. В группе ЧКВ чаще требовалось проведение повторной процедуры реваскуляризации. При оценке результатов этого исследования, также следует принять во внимание тот факт, что ЧКВ проводилось до введения в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием, что и явилось причиной большого количества повторных процедур реваскуляризации [4].

Этот факт был подтвержден в рандомизированном исследовании BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes, 2001-2005гг), которое было проведено в 49 центрах США, Канады, Бразилии, Мексики, Чехии и Австрии. В исследовании участвовали 2368 пациентов, страдающих СД 2 типа и ИБС. Диагноз ИБС подтверждался при проведении коронарографии, положительном нагрузочном тесте, клинике стенокардии. Пациенты были рандомизированы на пациентов с первичной реваскуляризацией, получающих интенсивную МТ, и пациентов принимающих только МТ. У пациентов, рандомизированных для реваскуляризации, лечащий врач решал, какая процедура будет более уместной ЧКВ или АКШ. Медикаментозное лечение было также рандомизировано на инсулинзависимое или инсулиннезависимое. За 5 лет наблюдения уровень

выживаемости существенно не отличался между группой пациентов после реваскуляризации (88,3%) и группой, принимающей МТ (87,8%), или же между группой находящейся на инсулинзависимой терапии (88,2%) и инсулиннезависимой терапии (87,9%). Уровень независимости от значимых кардиоваскулярных событий также существенно не отличался между группами: 77,2% в группе после реваскуляризации и 75,9% в группе с МТ; 77,7% в группе на инсулинзависимой терапии и 75,4% в группе — инсулиннезависимой терапией. У пациентов после ЧКВ не отмечалось существенной разницы между группой после реваскуляризации и группой, находящейся на МТ. У пациентов после АКШ степень значимых кардиоваскулярных событий была ниже в группе после реваскуляризации (22,4%) и значительно ниже, чем в группе, получавшей МТ (30,5%). По завершении исследования был получен вывод о том, что у больных ИБС и СД 2 типа, получающих современную консервативную терапию, относительно быстро выполненная реваскуляризация миокарда не приводит к долгосрочному снижению общей смертности и частоты значимых кардиоваскулярных событий. Только в группе участников, отобранных для выполнения АКШ (но не ЧКВ), особенно при сопутствующей инсулиннезависимой терапии, было отмечено снижение основных значимых кардиоваскулярных событий по сравнению с МТ [5].

Одной из наиболее назревших и нерешенных проблем лечения МП коронарного русла в настоящее время остается выбор тактики реваскуляризации миокарда. Несмотря на то, что в сердечно-сосудистой хирургии придерживаются мнения, что полная реваскуляризация миокарда имеет существенное преимущество по сравнению с другими подходами к реваскуляризации миокарда, в настоящее время не проведено ни одного крупного проспективного рандомизированного исследования, которое бы это доказывало.

Следует отметить, что на сегодняшний день также не существует установленного определения и окончательных критериев неполной реваскуляризации. Тем не менее наиболее часто используются следующие формулировки: под неполной реваскуляризацией понимается отсутствие реваскуляризации сосудов диаметром $>1,5$ мм при степени стенозов от 50 до 100% [4, 6], или же артерий со степенью стенозов $>70\%$ [7], или артерий диаметром 1,5-2 мм и степенью стенозов от 50 до 100%.

В последние годы сформировался термин “целесообразная неполная реваскуляризация” [8, 9]. Под термином “целесообразная неполная реваскуляризация” в литературе понимаются ситуации, в которых неполная реваскуляризация не соотносится с возрастом риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При этом существуют соответствующие

анатомические, функциональные и физиологические критерии. Так, в число анатомических критериев целесообразной неполной реваскуляризации входят: малый диаметр артерии (<2,5 мм); не более одного эпикардиального сосуда, оставшегося без реваскуляризации, и стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания. К функциональным критериям относят нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии, тогда как к физиологическим — фракционный резерв кровотока >0,8 [10].

В то же время встает вопрос: у всех ли больных необходимо стремиться к проведению полной реваскуляризации миокарда. Имеет место множество факторов снижающих частоту достижения полной реваскуляризации. К ним относят такие причины как морфология атеросклеротической бляшки, диаметр артерии, дистальный тип поражения коронарного русла, сниженная функциональная способность миокарда левого желудочка, тяжесть состояния больных (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), тяжелые сопутствующие заболевания [8].

Большой интерес представляют исследования ARTS (Arterial Revascularization Therapy Study, 1998–99гг, 2004г). ARTS I было крупнейшим рандомизированным исследованием, сравнивающим ЧКВ с установкой стентов без лекарственного покрытия и АКШ у больных с многососудистым поражением КА. В исследовании участвовало 1205 пациентов. В течение года существенного различия в частоте смерти, инсульта или ИМ между пациентами, которым было выполнено ЧКВ стентами без лекарственного покрытия, по сравнению с пациентами после АКШ не отмечалось. Когда исследование начинало проводиться, стенты с лекарственным покрытием не были доступны. С появлением стентов с лекарственным покрытием и их доказанным превосходством над стентами без покрытия, было решено провести исследование ARTS II. В нем рассматривали группу пациентов, которых лечили покрытыми стентами. Исследование было разделено на 3 группы: ARTS II (ЧКВ стентами с лекарственным покрытием), ARTS I (АКШ), ARTS I (ЧКВ стентами без покрытия). Через 6 месяцев исследования, по сравнению с 2 группами пациентов из ARTS I, у пациентов включенных в реестр была более тяжелая степень диабета, гипертонии и гиперхолестеринемии. С другой стороны, было меньше пациентов-курильщиков из ARTS II, по сравнению с ARTS I. Процент пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, был одинаков во всех 3 группах. Таким образом, на основании этих результатов можно сделать вывод, что у пациентов в группе ARTS II, которым было выполнено

стентирование стентами с лекарственным покрытием, результаты были лучше, чем у пациентов после АКШ в исследовании ARTS I. Общий уровень значимых кардиоваскулярных событий за 1 год в реестре ARTS II был не ниже, чем ARTS I АКШ и, таким образом, поставил важную конечную точку в исследовании [11].

Приведенные данные позволяют заключить, что ЧКВ можно рассматривать в качестве приемлемого альтернативного метода эффективной реваскуляризации миокарда.

Отсюда следует, что проблема определения целесообразности полной реваскуляризации в различных клинических и анатомических ситуациях не имеет окончательного решения. Основная масса литературных данных и исследований по данной тематике касается пациентов со стабильной ИБС при многососудистом поражении, тогда как подходы к реваскуляризации у больных ИМ на фоне множественного стенозирования коронарного русла интерпретируются недостаточно.

Около года назад были опубликованы результаты исследования PRAMI (Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction), проведенного в Англии, в котором впервые была доказана эффективность и целесообразность применения первичной ЧКВ для лечения стенозов не ИЗА артерии, вслед за ЧКВ ИЗА. В исследование было включено 465 пациентов с ИМпСТ и ЧКВ инфаркт-зависимой артерии. Они были рандомизированы на 2 группы: с превентивной ЧКВ (n=234) или без последующей ЧКВ (n=231). Показанием для включения в исследование был тот факт, когда ЧКВ инфаркт-зависимой артерии было выполнено успешно, а стеноз в одной или нескольких коронарных артериях был 50% и более. За период наблюдения (23 месяца) было отмечено, что такие исходы, как сердечная смерть, не фатальный инфаркт миокарда или рефрактерная стенокардия — зафиксированы у 21 пациента, после превентивного ЧКВ и у 53 пациентов — без превентивного ЧКВ. Таким образом, частота значимых кардиоваскулярных событий, ИМ и рефрактерной стенокардии снизилась на 65%, за 23 месяца частота этих осложнений уменьшилась на 14%. Исследование было прекращено комитетом по мониторингу раньше запланированного срока, так как промежуточный анализ показал очевидные преимущества в пользу превентивного ЧКВ. Данные, полученные в ходе этого исследования, убедительно доказывают, что превентивное ЧКВ примерно на 2/3 снижает риск сердечной смерти, последующего инфаркта миокарда или стенокардии [12].

С исследованием PRAMI коррелирует новое исследование CvL PRIT (Complete versus Lesion only Primary-PCI Trial), проведенное опять же, в Англии. Данные этого исследования были пред-

ставлены на конгрессе Европейского Общества Кардиологов (ESC) в Барселоне (Испания) 1 сентября 2014г. В исследование было включено 296 пациентов, которые в свою очередь были рандомизированы на 2 группы: с неполным ЧКВ (n=146) и полным ЧКВ (n=150). Исследование показало, что через год после процедуры пациенты с полной реваскуляризацией имели значительно лучшие результаты по сравнению с пациентами с неполной реваскуляризацией, включая смертность, повторный ИМ, сердечную недостаточность и повторную реваскуляризацию. Значимые кардиоваскулярные события произошли в 21,2% в группе с неполным ЧКВ и в 10,0% в группе у пациентов с полным ЧКВ. Неудивительно, что время процедуры и объем нагрузки контрастом были значительно выше в группе с полным ЧКВ (55 мин против 41 мин, 250 мл против 190 мл, соответственно). Тем не менее, у пациентов с полной реваскуляризацией не было зарегистрировано увеличения количества инсультов, значительных кровотечений или контраст-индуцированной нефропатии [13].

В качестве заключения необходимо отметить, что 29 августа 2014г были опубликованы новые рекомендации по реваскуляризации миокарда [9]. Руководство 2014г базируется на предыдущей версии, опубликованной в 2010г. В новом руководстве имеются существенные отличия в выборе метода реваскуляризации. Это главным образом связано с результатами продолжительного исследования SYNTAX (период наблюдения — до 5 лет; отсутствие отличий в показателях смертности между пациентами, которым проводилось ЧКВ, и теми, кому была проведена операция АКШ, в большинстве подгрупп), а также новыми данными касательно новых поколений стентов (DES — Drug-eluting stent). Сообщается о преимуществе DES над металлическими стентами почти для всех разновидностей поражений КА. DES получили I класс рекомендаций по использованию у пациентов с ИМпСТ во время первичного ЧКВ.

Следовательно исчезла обеспокоенность по поводу применения 1-го поколения DES у пациентов с ИМпСТ. Исходя из этого, на сегодняшний день ЧКВ рассматривается как равноценная альтернатива АКШ при тяжелых поражениях КА, при которых ранее преимущество отдавалось хирургическому подходу. Это касается одно- и двухсосудистых поражений с вовлечением проксимальных отделов ПМЖВ, также как и поражения ствола ЛКА и трехсосудистого поражения, с оценкой по шкале тяжести поражения коронарного русла SYNTAX ≤ 22 . Как ЧКВ, так и АКШ, на сегодняшний день имеют I класс рекомендаций

в данных ситуациях. Также, подчеркивается важность полной реваскуляризации при многососудистом поражении. Однако, проведение ЧКВ не рекомендуется в случае сложной анатомии коронарных артерий и невозможности проведения полной реваскуляризации (класс III) [11].

Радиальный доступ при ангиографии и ЧКВ все чаще используется в качестве альтернативы традиционному бедренному доступу. В период с 2007 по 2011гг частота использования радиального доступа возросла в 10 раз. В ответ на его растущую популярность Общество сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (SCAI — the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) опубликовало положение об оптимальных подходах при применении радиального доступа для диагностики и лечения окклюзированных коронарных артерий.

Отмечено, что, несмотря на данные о преимуществах трансрадиального доступа перед трансфemorальным, остаются риски, ассоциированные с проведением обеих процедур.

В положении сделан акцент на три аспекта: предотвращение спазма и тромбоза лучевой артерии, снижение дозы потенциального облучения пациента и эндоваскулярного хирурга, использование традиционного доступа при ИМпСТ.

Данные последних лет, основанные на рандомизированных контролируемых исследованиях, свидетельствуют о том, что у пациентов с ИМпСТ имеются преимущества при применении радиального доступа вследствие снижения смертности и кровотечений и отмечается лишь небольшое увеличение времени “дверь-баллон”. Последний факт может обсуждаться, однако скорее всего он не приводит к значительным ухудшениям клинических исходов [14].

Результаты современных исследований и регистров не предлагают окончательных и оптимальных подходов к реваскуляризации у больных с ИМпСТ и МП [8, 10, 14-16]. На наш взгляд, выбор конкретной стратегии реваскуляризации среди пациентов с ИМпСТ и МП должен осуществляться индивидуально, с учетом множества факторов, как клинических, так и ангиографических.

Большой интерес представляют отдаленные результаты имплантации стентов с лекарственным покрытием при морфологически неблагоприятном протяженном поражении коронарного русла.

В целом, отдаленная эффективность и безопасность эндоваскулярного лечения при помощи стентов с лекарственным покрытием у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла недостаточно освещена в современной научной литературе и требует всестороннего изучения.

Литература

- Chen LY, Lennon RJ, Grantham JA, et al. In-hospital and long-term outcomes of multivessel percutaneous coronary revascularization after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 349-54.
- Tarasov RS, Ganiukov VI, Krotikov JuV, et al. Multiple stents in comparison to the landmark revascularization in patients with STEMI in multivessel coronary lesions. *Interventional cardiology* 2011/2012; 27/28: 10-7. Russia (Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.В. и др. Множественное стентирование в сравнении с этапной реваскуляризацией у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. *Интервенционная кардиология* 2011/2012; 27/28: 10-7).
- Ioseliani DG, Kostyanov IJu, Vasil'ev PS, et al. The influence of the term of reperfusion myocardium on the nearest and furthest prognosis for the patients with STEMI. *Interventional cardiology* 2013; 33: 22-33. Russia (Иоселиани Д.Г., Костянов И.Ю., Васильев П.С. и др. Влияние сроков реперфузии миокарда на ближайший и отдаленный прогноз заболевания у больных ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМ-ST). *Интервенционная кардиология* 2013; 33: 22-33).
- D'Oliveira R, Gersh BJ, Lima EG, et al. Effect of Complete Revascularization on 10-Year Survival of Patients With Stable Multivessel Coronary Artery Disease: MASS II Trial. *Circulation.* 2012; 126: 158-63.
- The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2503-15.
- Frye RL, August Ph, Brooks MM, et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2503-15.
- Puskas JD, Pawale A, Sharma SK Hybrid coronary revascularization. A new treatment paradigm for selected patients with multivessel coronary artery disease. *JACC.* 2014; 7(10): 1284-6.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26(8): 804-47.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014; 35(37): 2541-619.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 961-72.
- Bonaca MB, Steg PG, Feldman LJ, et al. Antithrombotics in Acute Coronary Syndromes. *JACC.* 2009; 54(11): 969-84.
- PRAMI Trial: Complete revascularisation during ST segment elevation myocardial infarction is beneficial. *British Cardiovascular Society* http://www.bcs.com/pages/news_full.asp?NewsID=19792175 (9 October 2013).
- Rastan AJ, Walther T, Falk V, et al. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation* 2009; 120: 70-7.
- Caputo RP, JA, Tremmel JA, et al. Transradial Arterial Access for Coronary and Peripheral Procedures: Executive Summary by the Transradial Committee of the SCAI. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2011; 78: 823-39.
- Khattab AA, Abdel-Wahab M, Rother C, et al. Multivessel stenting during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. A single-center experience. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97: 32-8.
- Kong JA, Chou ET, Minutello RM, et al. Safety of single versus multi-vessel coronary artery disease: report from the New-York State Angioplasty Registry. *Coron. Artery Dis.* 2006; 17(1): 71-5.

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

“I ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ”

Уважаемые коллеги!

23-24 марта 2016 года в Москве на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (ул. Большая Пироговская, д. 6, стр.1) состоится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием “I Всероссийский форум АнтиКоагулянтной терапии (ФАКТ 2016)”, посвященная продвижению профессиональной помощи пациентам с тромбоэмболическими осложнениями.

Конференция ставит своей целью обеспечить более тесное общение и обмен знаниями между специалистами разных направлений клинической медицины: терапевтами, кардиологами, неврологами, сосудистыми хирургами, акушерами и гинекологами. Мероприятие позволит выработать общие стратегии по ведению сложных пациентов, клинические рекомендации и протоколы, ведения которых пока не до конца разработаны.

В конференции примут участие около 300 специалистов из различных регионов России и международные эксперты, будут выработаны общие стратегии по ведению сложных пациентов, клинические рекомендации и протоколы, ведения которых пока не до конца разработаны.

В программе мероприятия запланированы пленарные и секционные заседания, круглые столы, а также Конкурс молодых ученых. Важной составляющей частью мероприятия станет выставка, на которой участники Конференции смогут ознакомиться с новинками и последними достижениями ведущих российских и мировых производителей антикоагулянтов.

Подробная информация о мероприятии и регистрация участников на I Всероссийский форум АнтиКоагулянтной терапии (ФАКТ 2016) <http://www.anticoagulants.ru/>

СЛУЧАЙ СКОРОТЕЧНОГО РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С АМИЛОИДОЗОМ СЕРДЦА

Бобров А. Л., Куликов А. Н., Горохова Е. В., Рудь С. Д., Бобров Л. Л.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 95–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-95-96>

Ключевые слова: амилоидоз сердца, сердечная недостаточность.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Бобров А. Л.* — ассистент кафедры госпитальной терапии, Куликов А. Н. — зам. главного врача (по терапии), Горохова Е. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Рудь С. Д. — доцент кафедры рентгенологии и радиологии, Бобров Л. Л. — профессор кафедры военно-полевой терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
andreybobrov@me.com

ОГК — органы грудной клетки, ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧД — частота дыхания, АД — артериальное давление, ЭКГ — электрокардиография, МНУП — мозговой натрий-уретический пептид, МОК — минутный объем кровообращения, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Рукопись получена 12.04.2015

Рецензия получена 14.04.2015

Принята к публикации 21.04.2015

A CASE OF FULMINANT DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF HEART FAILURE IN HEART AMYLOIDOSIS

Bobrov A. L., Kulikov A. N., Gorokhova E. V., Rud' S. D., Bobrov L. L.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 95–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-95-96>

Key words: heart amyloidosis, heart failure.

Kirov Military-Medical Academy MD RF, Saint-Petersburg, Russia.

Представляется история болезни пациента П., 63 лет, проходившего лечение в марте 2013г. При поступлении предъявлял жалобы на одышку при минимальных нагрузках; отеки ног. Болен с весны 2012г, когда появилась одышка. При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) заподозрен экссудативный плеврит справа. Исследование плеврального содержимого исключило туберкулёз. В октябре в связи с нарастанием одышки, появлением отёков голеней обратился за помощью к кардиологу. На основании выявленной при эхокардиографии выраженной гипертрофии стенок левого желудочка (ЛЖ) выставлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рекомендовано лечение: ивабрадином, эналаприлом, индапамидом. Больному стало лучше: уменьшились отёки, одышка. В марте 2013г госпитализирован из-за ухудшения самочувствия.

Особенности объективного статуса: Акроцианоз. Отёки голеней до уровня коленей. ЧСС 93 уд./мин, ЧД 26 в минуту, АД 90/60 мм рт.ст. Отсутствие дыхания ниже 6 ребра справа по лопаточной линии. Мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах лёгких. Печень увеличена.

Дополнительные методы исследования: ЭКГ — норма. ЭКГ высокого разрешения выявила поздние потенциалы желудочков. Рентгенография ОГК: кардиомегалия, правосторонний гидроторакс до уровня 6 ребра. Общий анализ крови, мочи без патологии.

Мозговой натрий-уретический пептид (МНУП) — 474 пг/мл. Эхокардиография: утолщение стенок ЛЖ до 1,8 см, конечный диастолический размер 4,6 см, фракция выброса 22%, индекс массы миокарда ЛЖ 166 г/м², “свечение” стенки миокарда, III тип диастолической дисфункции ЛЖ (рис. 1). Strain-анализ выявил уменьшение систолического укорочения сегментов ЛЖ до 3,2% (рис. 2), максимально выраженный в базальных отделах (укорочение 0,4%). Стресс-эхокардиография подтвердила снижение миокардиального резерва на фоне уменьшения толерантности до 2,1 МЕТ. Минутный объем кровообращения (МОК) в покое (67 уд./мин) составил 3,5 л/мин, максимальный МОК в ходе тестирования — 3,8 л/мин (85 уд./мин), МОК на фоне пиковой нагрузки — 3,3 л/мин (135 уд./мин). Контрастная МРТ сердца: отсроченное накопление контрастного вещества преимущественно в субэндокардиальных и субэпикардиальных отделах, характер накопления со временем изменяется (рис. 3). Гистологическое исследование биоптатов слизистой прямой кишки: в подлежащей строме — очаги отложения аморфных эозинофильных масс, “конго рот” положительные.

Диагноз: Системный амилоидоз (неуточнённый) с поражением сердца. ХСН IIb стадии, III ФК. Проводилось лечение фуросемидом, ивабрадином, спиронолактоном, дигоксином. Выписан с улучшением: уменьшились одышка, отёки, вес

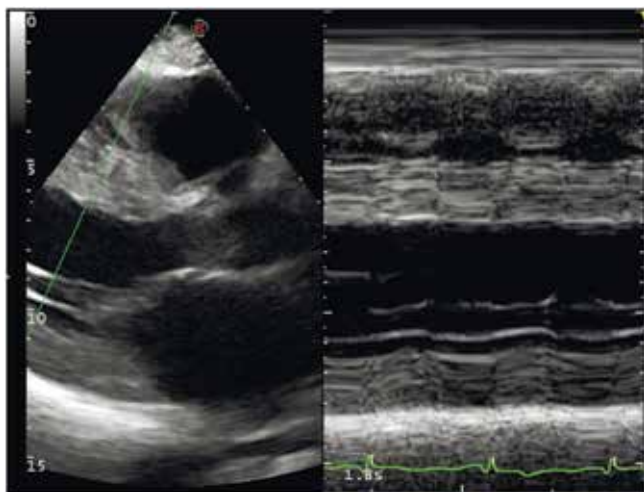


Рис. 1. Эхокардиография больного П., парастеральная позиция длинной оси ЛЖ, М-эхограмма.

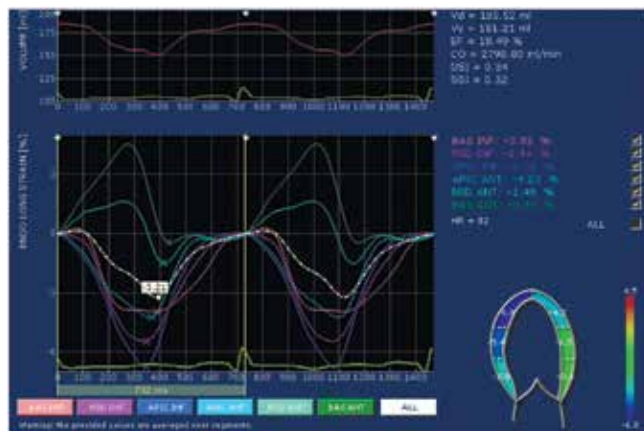


Рис. 2. Эхокардиография больного П., апикальная 2-х камерная позиция, Strain-анализ.

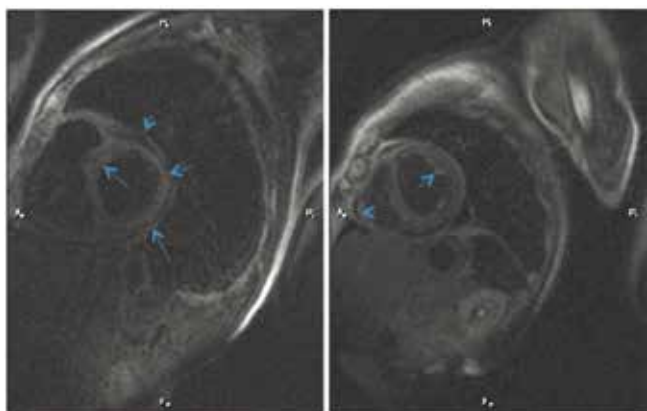


Рис. 3. МРТ сердца больного П. Отсроченное контрастирование: накопление контрастного вещества в миокарде правого и левого желудочков, перикарде.

на 2,5 кг. Через неделю возник приступ сердцебиения, потеря сознания. Прибывшие врачи констатировали биологическую смерть. Вскрытие тела не проводилось.

Литература

1. Yusuf SW, Solhpour A, Banchs J, et al. Cardiac amyloidosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2014; 12(2): 265-77.
2. Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F, et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014; 15(12): 1307-15.
3. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013; 24(7): 793-8.

Заключение

Амилоидоз сердца в большинстве случаев характеризуется драматичным течением ХСН. Только 5% больных с первичным амилоидозом проживают более 10 лет, продолжительность жизни после появления признаков ХСН у больных с сердечным амилоидозом составляет 6 месяцев [1]. Плохой прогноз выживания пациента сочетается с низкими показателями сократимости базальных отделов ЛЖ по данным Strain анализа [2]. Представляется целесообразной имплантация кардиовертера-дефибриллятора при выявлении высокой аритмогенной готовности по данным ЭКГ высокого разрешения, выраженного снижения сократимости ЛЖ, в особенности базальных сегментов. Такой подход, несмотря на его неоднозначность [3], может предотвратить случаи внезапной смерти в период верификации заболевания, ожидания специфического лечения амилоидоза.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

21–22 января 2016 г в столице Австрии Вене состоялась конференция, организованная Академией антикоагуляции (основана компанией Boehringer Ingelheim) на тему: “Замыкая круг в антикоагуляции — начало новой эры”. Цель мероприятия — обсудить существующий опыт лечения пациентов с использованием дабигатрана этексилата (Прадакса®), прямого ингибитора тромбина, для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (ФП), а также предоставить дополнительную возможность безопасного применения этого препарата в свете появления в клинической практике нового специфического нейтрализующего агента — идаруцизумаба (зарегистрированное название — Praxbind®).

На конференции присутствовали в качестве докладчиков следующие специалисты: John W. Eikelboom (McMaster University, Hamilton, ON, Canada), Georg Nickenig (University of Bonn Bonn, Germany), Hans-Christoph Diener (University of Essen, Essen, Germany), Joanne van Ryn (Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany).

ФП — одна из основных проблем современной кардиологии, поскольку влечет за собой еще более тяжелую патологию — ишемический инсульт (ИИ). Около 2% общего количества населения подвержено развитию ФП, что составляет ~140 млн. человек [1, 2]. Около 5,1 млн. пациентов с ФП находятся в США, 4,5 млн. в странах Европы, и, как ожидается — к 2050 г эти цифры удвоятся. Терапия антикоагулянтами, для профилактики ИИ, является обязательной у пациентов с ФП. Первым этапом в лечении таких больных стало применение антагониста витамина К (АВК) — варфарина. По данным исследований, назначение АВК снижает риск ИИ на 64% [3], а также смертность [4]. Однако существует много ограничений при назначении варфарина: риск развития внутримозгового кровотечения (ВЧК), который не превышал 1% в клинических исследованиях, но был выше в реальной практике; непредсказуемый антикоагулянтный ответ; узкое терапевтическое “окно”; частое превышение дозировок; пищевые и лекарственные взаимодействия; формирование устойчивости к препарату, что увеличивает риск ИИ [5].

Вторым этапом развития антикоагулянтной терапии стало появление новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые имеют явные преимущества перед АВК: снижение риска ВЧК на 30–70%; быстрый ответ на терапию; предсказуемые и последовательные антикоагулянтные эффекты; отсутствие пищевых и лекарственных взаимодействий; укороченный, по сравнению с варфарином, период полувыведения. Таким образом, современные исследования показывают, что НОАК при ФП обеспечивают

19% снижение риска ИИ и системной эмболии, по сравнению с варфарином [6].

Третий этап — это использование НОАК с реверсивными агентами.

В чем заключается основная идея современной антикоагулянтной терапии? Как известно, при принятии решения о назначении НОАК в той или иной дозе, врач руководствуется своеобразной чашей весов: на одной стороне риск развития ИИ, на другой — риск кровотечений. На то, в какую сторону качнутся эти весы, влияют несколько факторов: сопутствующие заболевания, приверженность лечению, прием других лекарственных средств. Поэтому были разработаны две схемы лечения препаратом Прадакса® — 150 мг и 110 мг. Международное исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators), в котором препарат Прадакса® сравнивали с варфарином у пациентов с ФП, продемонстрировало [7, 8]:

- достоверное снижение риска инсульта и системной эмболии, в т.ч. ИИ (в отличие от других НОАК) при назначении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сут.,
- сходную частоту инсульта/системных эмболий при назначении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сут.,
- достоверное снижение частоты больших кровотечений при назначении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сут.,
- достоверное снижение жизнеугрожающих и ВЧК при назначении дабигатрана этексилата в обеих дозах,
- достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности при назначении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сут.

Дабигатран в дозе 150 мг/сут. показал лучшие по сравнению с варфарином безопасность и эффективность у пациентов ≤75 лет [9, 10]: снижение риска ИИ на 37%, общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 28%, развития ВЧК на 57%.

Увеличивающееся число пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, дает возможность получить и изучить большое количество медицинских баз данных. Например, проведенный FDA (Food and Drug Administration) США анализ базы данных пациентов в системе Medicare, анализы баз данных страховых компаний, различные регистры. Это позволило получить информацию об эффективности и безопасности применения дабигатрана в реальной клинической практике (общее количество >250 тыс. пациентов) [11]. Согласно данным, полученным при независимом анализе FDA в системе Medicare, дабигатран, назначаемый пациентам >65 лет, показал снижение риска ИИ на 20% и общей смертности на 14%, по сравнению с варфарином.

Таким образом, использование антикоагулянтной терапии расширяется, однако безопасность приема препаратов продолжает беспокоить врачей. Несмотря на то, что такие ситуации, как развитие неконтролируемого или угрожающего жизни кровотечения, а также необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве возникают очень редко, важно иметь возможность быстро и эффективно отменить действие антикоагулянта, когда это необходимо [12]. Исследователи пошли по пути поиска реверсивных агентов, которые смогли бы в условиях неотложной помощи нивелировать воздействие НОАК. В настоящее время изучаются три препарата, с разным принципом направленного действия, но в клиническую практику внедрен только один — идаруцизумаб (Praxbind®) [13].

Идаруцизумаб является реверсивным агентом дабигатрана этексилата, и представляет собой моноклональные антитела, обладающие в > 350 раз высоким сродством к дабигатрану, чем у дабигатрана к тромбину. При этом действие дабигатрана блокируется практически мгновенно, в течение 5 мин во время введения и не возобновляется до повторного приема дабигатрана [14]. Действие идаруцизумаба было подробно изучено в исследовании REVERSE AD [15], в котором принимали участие 500 пациентов, поступивших с неконтролируемым кровотечением или для экстренного хирургического вме-

шательства, на фоне приема дабигатрана. Исследование показало, что реверсивный агент полностью блокирует действие дабигатрана, не имеет побочных реакций, при этом, смертность зависела исключительно от причин первоначального обращения за скорой помощью. Идаруцизумаб прост в использовании: дозировка фиксирована (5 и 2,5 г), препарат находится в готовых для инфузии или инъекции флаконах (2,5 г/50 л). Более того, терапия дабигатраном может быть возобновлена через 24 ч после введения реверсивного агента.

В 2015г Praxbind® был одобрен FDA (США), а также получил регистрацию в странах Евросоюза. Европейским обществом кардиологов были опубликованы рекомендации по ведению больных с кровотечениями, принимающих НОАК, и в них был включен идаруцизумаб [16].

В заключение следует отметить, что появление специфического нейтрализующего агента дабигатрана в клинической практике важно для неотложной кардио- и нейрохирургии. Также препарат можно применять для помощи пациентам в случае развития внутримозгового кровотечения, эпидуральных/субдуральных гематом, при необходимости люмбарных пункций, при травмах и переломах, при неотложных вмешательствах, в т.ч. абдоминальных, сосудистых, ортопедических, при необходимости проведения люмбарных пункций.

Литература

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
- Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, et al. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2012;164(3):292-302.e1.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006;48:854-906.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-98.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Antman EM. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation — Authors'reply. *Lancet*. 2014;384(9937):25-6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
- Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1464-5.
- Lauw M, How CH, Loh C. PILL Series. Deliberate self-harm in adolescents. *Singapore Med J*. 2015;56(6):306-8.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157-64.
- Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128(21):2325-32.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554-62.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386(9994):680-90.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 114(1):198-205.
- Niessner A, Tamargo J, Morais J. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Thrombosis. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv676> First published online: 24 December 2015;114(1):198-205.

ВИТАЛИЙ АНДРЕЕВИЧ СУЛИМОВ (13.08.1951 – 04.02.2016)

После тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни директор Факультетской терапевтической клиники имени В. Н. Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, профессор Виталий Андреевич Сулимов.

Вся профессиональная жизнь Виталия Андреевича прошла в стенах Первого медицинского института им. И. М. Сеченова и его Факультетской терапевтической клиники (ФТК). Он родился в Москве в 1951г, в 1974г закончил I-й ММИ, в 1974-1976гг продолжил обучение в клинической ординатуре кафедры факультетской терапии №1, которой руководила профессор З. А. Бондарь. В те годы полностью определился особый интерес В. А. Сулимова к кардиологии и кардиореаниматологии; своими учителями в этой области он считал профессоров клиники В. И. Маколкина и А. Л. Сыркина.

По окончании ординатуры В. А. Сулимов стал анестезиологом-реаниматологом отделения интенсивной терапии и реанимации ФТК и уже тогда выделялся среди очень сильного коллектива врачей своим несомненным врачебным талантом, добротой, самоотверженностью и искренним желанием помочь больным, интеллектом, энергией, глубоким интересом к научным исследованиям в новых, малоизученных областях кардиологии, чрезвычайно добросовестным и скрупулёзным отношением к делу. Одновременно он многие годы работал врачом скорой помощи, что дало ему неоценимый опыт лечения неотложных состояний, находивший отражение в научной и педагогической деятельности многие годы спустя.

В 1979-1985гг В. А. Сулимов заведовал отделением интенсивной терапии и реанимации ФТК. В 1985-1990гг он являлся старшим научным сотрудником кафедры факультетской терапии №1, которой руководил В. И. Маколкин. Вместе с коллективом сотрудников-энтузиастов Виталий Андреевич проводил пионерские не только для СССР работы по изучению механизмов пароксизмальных тахикардий с помощью внутрисердечных методов исследования, изучая, в частности, метаболические процессы во время аритмий с помощью селективного забора крови из сосудов сердца, изменение параметров центральной гемодинамики во время и после приступа тахикардии; он выдвинул концепцию полифасцикулярного строения проводящей системы сердца у больных с пароксизмальными тахикардиями.

Результаты этих исследований нашли отражение в его докторской диссертации “Пароксизмальные тахикардии (клиническая электрофизиология, сис-

темная гемодинамика, субстратный энергетический метаболизм миокарда)” (1990) и составили основу для разработки и внедрения метода лечения нарушенного ритма сердца — катетерной абляции аритмий. Уже в 80-е годы в ФТК с успехом проводили световую абляцию дополнительных путей проведения. Было создано одно из первых практических руководств по проведению ЧПЭСС, в том числе для серийного подбора антиаритмиков. Став учителем и соратником многих ведущих интервенционных кардиологов России, В. А. Сулимов оставался кардиологом широкого профиля, с годами спектр его научных, практических и педагогических интересов постоянно расширялся.

В 1990-1993гг В. А. Сулимов работал врачом Посольства РФ в Австрии, а в 1993-2004гг вернулся к руководству отделением реанимации ФТК (с 1998г оно вошло в состав созданной на основе двух отделений ФТК клиники кардиологии), которое оставалось одним из лучших на Девичьем поле. Одновременно Виталий Андреевич стал профессором кафедры факультетской терапии №1 (в тот период — кафедры внутренних болезней №1). В 90-е гг он одним из первых в России внедрил коронарографию, баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий (первая ангиопластика была выполнена им еще в 1994г, пациент прожил после процедуры более 20 лет), анализировал результаты коронарных вмешательств при различных формах ИБС и типах поражения коронарного русла, проводил исследования тромболитической терапии, применения антиагрегантов, левосимендана при инфаркте миокарда, изучал патогенез анемий при сердечной недостаточности и многое другое.

Являясь одним из лучших отечественных специалистов в областях неотложной, интервенционной кардиологии, аритмологии, В. А. Сулимов оставался истинным воспитанником школы факультетской терапии. В 2004г он был избран директором ФТК им. В. Н. Виноградова и заведующим кафедрой, получив искреннюю и горячую поддержку коллектива кафедры, клиники и лично В. И. Маколкина, которую очень чувствовал и ценил. В 2005г В. А. Сулимов создал в ФТК отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, в котором впервые в истории клиник Девичьего поля начато проведение биопсии миокарда, что позволило клинике начать разработку одной из сложнейших и малоизученных областей кардиологии — некоронарогенных заболеваний миокарда — и стать одним из ведущих российских экспертных центров по этой проблеме. Были освоены все современные методики интервенционного вмешательства на сосудах и лечения аритмий:

в клинике проводятся радио-частотная абляция аритмий с применением системы нефлюороскопического картирования CARTO, имплантация всех видов антиаритмических устройств. С 2012г В.А. Сулимов руководил созданным на базе ФТК научно-образовательным центром аритмологии.

Не оставляя работы в рентгеноперационной, В.А. Сулимов в полной мере отдавал себя Факультетской терапевтической клинике, которая стала главным делом его жизни. Лечебная, учебная и научная составляющие работы в равной степени были предметом внимания Виталия Андреевича. Результат этих постоянных творческих усилий бесконечно ценили и ценят многочисленные больные, студенты, коллеги. Студенты искренне восхищались как стилем и уровнем преподавания на кафедре, так и блестящими лекциями самого В.А. Сулимова, которого отличали прекрасное умение понятно, ярко и глубоко подать сложный и обширный материал. Под его руководством ФТК не только в полной мере сохранила свои богатейшие традиции, но и вышла на абсолютно современный уровень развития с применением новейших технологий.

В.А. Сулимов являлся председателем секции нарушений ритма сердца Всероссийского научного общества кардиологов, организовал регулярное проведение аритмологических школ по всей России, которые благодаря его постоянному личному участию стали одним из самых эффективных образовательных проектов ВНОК. Его научные работы последних лет отличались не только оригинальностью (изучение механизмов и путей преодоления резистентности к антитромбоцитарным препаратам, поиск новых неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти), но и глубоким пониманием и анализом современных направлений в аритмологии (внедрение принципов “сицилианского гамбита”, генетические аспекты применения варфарина, внедрение и изучение особенностей действия новых пероральных антикоагулянтов при мерцательной аритмии).

В.А. Сулимов был также членом экспертного совета ВАК РФ по медицинским наукам, ученого совета при Первом МГМУ, Европейского общества по диагностике и лечению нарушений ритма сердца, руководителем десятков кандидатских и докторских диссертаций, участником крупнейших европейских многоцентровых исследований (RELY, ENDORS, ROCKET-AF, ARISTOTLE, SAFRAX и пр.), членом редколлегии журналов “Рациональная фармакотера-

пия в кардиологии”, “Кардиология”, “Вестник аритмологии” и многих других, автором более 300 оригинальных научных работ, а также монографий “Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца” (2001), “Внезапная сердечная смерть” (2004), “Идиопатическая форма фибрилляции предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии” (2009), “Профилактика венозных тромбозов” (2009), “Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца” (2011), “Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике” (2012), “Боли в области сердца” (2015), национальных руководств по кардиологии (2007, 2015гг), рекомендаций по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2013), учебника для студентов медицинских ВУЗов “Внутренние болезни” в соавторстве с В.И. Маколкиным и С.И. Овчаренко (2011).

С каждым годом Виталий Андреевич становился все более необходимым — к его здравому смыслу и практическому опыту неизменно обращались врачи клиники, в молодых сотрудниках он умел увидеть скрытые возможности и задатки к научной работе, всячески стимулировал их, прикладывая при этом максимум усилий для организации исследований на самом современном уровне. За десятилетия работы многим сотням больных он в прямом смысле спас жизнь; общение с ним оставляло заметный след в жизни пациентов с самыми разными заболеваниями. Коллеги и сотрудники не просто ценили и уважали В.А. Сулимова, но искренне любили его, верили ему и с готовностью шли за ним.

Болельщик Виталия Андреевича на высоте его творческих сил и возможностей стала для всех потрясением. Мужество, твердая вера в Бога, с которыми он прошел все этапы лечения, продолжая борьбу до самого конца, восхищали и удивляли даже близко знавших его людей. До последних часов жизни сохраняя ясный ум и твердую волю, он не переставал думать о клинике и поддерживать тех, кто был рядом с ним. За год болезни его присутствие рядом, человеческое тепло и забота стали особенно незаменимы, клиника продолжала жить и работать под его руководством. Его потеря невосполнима, исключительно светлая и благодарная память о нем навсегда останется в каждом из нас.

Коллектив редколлегии Российского кардиологического журнала выражает искреннее соболезнование родным, близким, друзьям.

ХV СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ ЮГА РОССИИ

27-29 мая 2016г, Ростов-на-Дону

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Основные направления:

- детская кардиология; • диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста; • интервенционная кардиология; • кардио-пульмональные взаимоотношения; • неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний; • новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний; • особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин; • острое нарушение мозгового кровообращения: междисциплинарная проблема; • первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний; • почки, сердце и сосуды — кардио-ренальный континуум; • проблемы реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний; • санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией; • сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; • совершенствование организации кардиологической службы; • современные аспекты лечения и профилактики сердечной недостаточности; • фундаментальные исследования в кардиологии; • хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний; • эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

К открытию Съезда планируется издание сборника тезисов Съезда. Тематика докладов — различные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы должны быть представлены не позднее 1 мая 2016г.

- Объем тезиса 1 машинописная страница.
- Шрифт Times New Roman Сур, размер не менее 10 пт, через 1,5 интервала.
- Первый абзац: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов без указания научных степеней и титулов, с новой строки — учреждение, город.
- Содержание тезиса: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение.
- Тезисы принимаются по электронной почте, с указанием номера квитанции об оплате на адрес d_ivanchenko@mail.ru

Взнос за публикацию тезисов 350 рублей, для членов РКО и РНОК 300 рублей. Регистрационный взнос — 1000 рублей, публикация тезисов для уплативших регистрационный взнос — бесплатно. Взносы необходимо перечислить на расчетный счет РНОК до 1 мая 2016г. Регистрационный взнос можно внести во время регистрации — 1000 рублей.

Конкурс молодых ученых:

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет;
- Автор может предоставить на конкурс одну работу без соавторов;

- Для проведения предварительной экспертизы необходимо направить работу в Оргкомитет до 1 мая 2016г с пометкой “На конкурс”;

В Оргкомитет направляются следующие документы в 2-х экземплярах:

- Конкурсная работа в виде статьи объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии;
- Тезисы конкурсной работы для включения в сборник тезисов;
- Сведения об авторе (ФИО, место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
- Направление от учреждения;
- Рекомендация научного руководителя.

По итогам предварительной экспертизы работа допускается к финалу конкурса в виде устного сообщения (время выступления 15 мин) и постерного доклада, размещенного на планшете размерами не более 1,0м×1,0м. Лучшие работы будут опубликованы в центральных российских журналах и награждены поощрительными призами.

Заявки на выступление с докладом принимаются до 1 апреля 2016г.

Возможно выступление в постерным сообщением, размещенном на планшете размером не более 1,0м×1,0м.

Адрес и контактные телефоны Оргкомитета:

г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35, 344068, БСМП №2, кафедра внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, оргкомитет Съезда. Телефоны: 8-(863)-243-92-04, 8-(863)-233-61-09.

e-mail: katelnitskay@mail.ru (для тезисов и заявок с докладами), d_ivanchenko@mail.ru (для тезисов); 8-(863)-243-92-04.

Президент Съезда — председатель РНОК, член Правления РКО, профессор Шлык Сергей Владимирович.

Ответственный секретарь Съезда — д.м.н. Хаишева Лариса Анатольевна.

Ответственный за публикацию тезисов — к.м.н. Иванченко Дарья Николаевна

Проживание: бронирование гостиниц и проживание (в заявках необходимо указать сроки пребывания, вид транспорта, точную дату, время приезда и отъезда) — ответственный ассистент Хоролец Екатерина Викторовна: 8-(863)-233-61-09; факс 8-(863) -235-98-98

Банковские реквизиты:

ООО “Ростовское научное общество кардиологов”
344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая 88/35
ИНН 6161053861

Р/с 40703810852000000011 В Юго-Западном банке СБ РФ

К/с 30101810600000000602 В ГРКЦ ГУ Банка России по Рост. обл.

БИК 046015602 ОГРН 1027700132195
ОКПО 09246903

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ В “РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ”

ВНИМАНИЕ! Редакция правил — декабрь 2015г, вступают в действие с 2016г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам с новым способом подачи рукописи — cardiojournal@yandex.ru.

Авторов, чья статья была прислана в Редакцию до 2016г по электронной почте и прошла рецензирование, Редакция будет просить в обязательном порядке разместить метаданные статьи (авторы, название, список литературы) на сайте — <http://cardiovascular.elpub.ru>, специальным письмом перед публикацией статьи. Повторно размещать статью на сайте без запроса Редакции — не нужно.

“Российский кардиологический журнал” издается с 1996 года и является официальным журналом Российского кардиологического общества. Это научно-практический, рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов. Основная направленность издания — оригинальные исследования, вопросы кардиохирургии и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Публикуются лекции и обзоры литературы по проблемам кардиологии, статьи о новых методах диагностики и другая важная информация для практических врачей.

“Российский кардиологический журнал” прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам. А именно: “Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE, изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT — <http://www.consort-statement.org>.

“Российский кардиологический журнал” принимает следующие рукописи:

1. *Оригинальные статьи* — основаны на результатах клинических исследований. Объем статьи — до 3000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов.

2. *Лекции* — клинически направленные обзоры, выполненные специалистом широкого профиля, включающие в себя разделы по эпидемиологии, патофизиологии, диагностическим методам, лечению и профилактике. Объем текста до 5000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.

3. *Обзоры литературы* — имеют более узкую специализированную направленность, чем лекции. Объем текста до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.

4. *Клинический случай* — краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или редкий клинический случай. Объем текста до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме.

5. *Передовая статья* — объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы, с кратким (150 слов) неструктурированным резюме.

6. *Мнение по проблеме* — обеспечивает информирование читателя о тематических вопросах сердечно-сосудистой медицины и смежных дисциплинах. Объем текста не превышает 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

7. *Письмо редактору*. Содержит не более 500 слов и должно быть направлено на обсуждение определенной статьи, опубликованной в Российском кардиологическом журнале.

С 2016 года начинает работать прием рукописей через новую редакторскую платформу — <http://russjcardiol.elpub.ru>, поэтому комплектность рукописи изменена. Мы приветствуем использование новой возможности подачи рукописи через сайт, поэтому в Правилах для авторов редакции декабря 2014г вносятся изменения.

РАЗДЕЛ 1. ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

В единый файл “Направительное (сопроводительное) письмо” объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1. **Общая информация:** 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов.

В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

2. Информация о конфликте интересов/финансировании.

Информация содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: **“Конфликт интересов не заявляется”**.

3. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

4. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется).

“Направительное (сопроводительное) письмо” должно быть оформлено на одном или двух листах. Использование бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: “Главному редактору Российского кардиологического журнала Шляхто Е. В.”. Внизу должны располагаться подписи всех авторов статьи и/или подпись уполномоченного лица и печать учреждения, от которого направляется статья.

“Направительное (сопроводительное) письмо” сканируется. Файл в формате .jpg прикрепляется как дополнительный файл рукописи.

РАЗДЕЛ 2. РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ И ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Подать статью в журнал может любой из авторов. Обычно это тот, кто потом ведет переписку с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

Автор регистрируется на сайте, вписывая полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения — всех авторов).

Если у автора несколько мест работы, то пишется: 1. “Название учреждения...”, 2. “Название учреждения...”. Название учреждения пишется в сокращен-

ном виде, например, ГБОУ Московский государственный университет, Москва. Кавычки не ставятся.

Как заполнять метаданные статьи: все данные, которые вносятся в “метаданные статьи” должны в точности соответствовать данным, указанным в тексте статьи!

1. Имена авторов (не нужно писать полностью, формат журнала предусматривает публикацию фамилии и инициалов. Поэтому в “окнах”, где ставятся имя и отчество авторов пишутся заглавные буквы с точкой (пример: А.).

2. Названия учреждений (пишутся официальные наименования. При этом — идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки ставятся; Минздрава России, город без буквы г.

3. Должности и звания (используются традиционные сокращения: м.н.с, с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории/отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор — не сокращается.

4. Очередность авторов. Очередность авторов должна заноситься в систему в соответствии с очередностью в статье. Перемещения осуществляются маленькими стрелками “верх”/”низ”, которые расположены под данными каждого из авторов. У данного автора, ответственного за переписку, ставится точка в кружочек, обозначающий данную информацию. У других авторов точки ставить не нужно.

5. Резюме. Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

6. Оформление литературных ссылок. Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литературных ссылок в соответствии с Правилами для авторов. Авторы могут “забыть” и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

7. Ключевые слова. Пишутся с маленькой буквы, через запятую. В конце ставится точка.

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом **отправляется как дополнительный файл**. Файл должен содержать: **титульный лист рукописи**. Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом. Инициалы и фамилии авторов — Иванов И. И., Петров П. П. Приводится название учреждения(ий),

из которого(ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений.

Пример оформления:

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В 2012-2013ГГ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.¹, Концевая А. В.¹, Константинов В. В.¹, Артамонова Г. В.², Гатагонова Т. М.³, ...

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ³ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ; ..., Россия.

Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, т.е. участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

РАЗДЕЛ 3. ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗЮМЕ

В форме для заполнения при подаче статьи предоставляется резюме, которое оформляется в соответствии с типом представляемой рукописи: **в структурированном резюме 5 разделов** (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), **в неструктурированном резюме** приводится описание работы и Ключевые слова.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6. При публикации ключевых слов через сайт необходимо выбрать опцию — писать слова через запятую.

РАЗДЕЛ 4. ОФОРМЛЕНИЕ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

В форме для заполнения при подаче статьи предоставляется список цитируемой литературы.

Литературные ссылки указываются в **порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1, 2] или [1-3]. Каждая ссылка в списке литературы — с новой строки (колонкой) — 1.2.3. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопу-

бликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Особенно пристальное внимание на данный пункт просим обратить тех авторов, которые подают “Обзор литературы”.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указываются в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указываются выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Если необходимо сделать цитирование имен авторов в тексте, то необходимо указать фамилию первого автора с инициалами, год работы. **Пример оформления:** Smith AA, et al. (2008).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: **фамилии авторов транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык)**. Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте по образцу, приведенному ниже.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несет(ут) автор(ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library’s MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

1. Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. Lancet 2008; 372: 1201-09.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

2. Bart BYa, Larina VN, Brodskyi MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. Russ J Cardiol 2011; 6: 4-8. Russian (Барт Б. Я., Ларина В. Н.,

Бродский М. С. и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал 2011; 6: 4-8).

Цитирование книги:

3. Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. Russian (Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 р. 200).

Цитирование главы в книге:

4. Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990: 398-420).

Цитирование главы русскоязычной книги:

5. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Poligraf, 2011: 203-93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011: 203-96).

Цитирование Web-ссылки:

6. Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

РАЗДЕЛ 5. ОФОРМЛЕНИЕ ОСНОВНОГО ФАЙЛА РУКОПИСИ

Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения “слепого рецензирования”, то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

- Название статьи
- Резюме с ключевыми словами
- Список сокращений
- Текст
- Благодарности (если таковые имеются)
- Список литературы
- Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

Название статьи — пишется прописными буквами (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА...), в конце точка не ставится.

Резюме с ключевыми словами — разделы оформляются каждый с отдельной строки, названия разделов выделяются жирным шрифтом. Резюме должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов. Например, раздела “Актуальность” в резюме нет. Авторы прописывают актуальность своей работы во вводном разделе рукописи.

Список сокращений — при составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Обычно сокращаются часто используемые в рукописи термины (например: АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например: артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС). Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза).

Сокращения должны быть понятными читателю, в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием “тире”. **Пример оформления:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Текст — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение. Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на листе формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ, знак % ставится без пробела от цифры, значение р пишется с запятой: $p < 0,0001$; значение n пишется маленькой буквой ($n = 20$); знаки $>$, $<$, $\pm$, $=$, $+$, $-$ при числовых значениях пишутся без пробелов; значение “год” или “года” оформляется — 2014г или 2002-2014гг (без пробелов и точек).

Статья должна быть тщательно выверена автором(ами). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

Статистика — все публикуемые материалы рассматриваются экспертом по статистике и должны соответствовать “Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36-47). В подготовке статистической части работы рекомендуется

использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html

Статистические методы подробно описываются в разделе “Материал и методы”.

Благодарности — все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе “Благодарности”.

Оформление графиков, схем и рисунков — таблицы и рисунки следует располагать после текста статьи, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах программ: “MS Excel”, “Adobe Illustrator”, “MS PowerPoint”, фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм, с шириной рисунка не менее 8 см.

Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

Эти файлы обозначаются как дополнительные. Рисунки не должны повторять материалы таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т.д., выделяются верхним регистром. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предложение, используется полное написание слова — “рисунок 1”, “таблица 1”; если слова заключаются в скобки, используется сокращение — (рис. 1), (табл. 1).

РАЗДЕЛ 6. КОМПЛЕКТНОСТЬ РУКОПИСИ

Для загрузки рукописи на сайт автор готовит следующие документы:

Основной файл — Текст статьи (система после загрузки его сама переименовывает, поэтому не важно, как он называется).

Дополнительные файлы — Направительное (сопроводительное) письмо, файл с Титульным листом и информацией об авторах, файлы с рисунками.

РАЗДЕЛ 7. АВТОРСКОЕ ПРАВО И ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ПОЛИТИКА

Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между издательством “Силиция-Полиграф” в лице Редакции “Российского кардиологического журнала” (далее — “Редакция”), и автором или авторским коллективом, передавшим свою рукопись для публикации в “Российский кардиологический журнал” (далее — “Автор”).

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, дает разрешение на использование и обработку персональных данных.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации. В случае несвоевременного ответа автора(ов) на запрос Редакции, Редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

РАЗДЕЛ 8. ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию через сайт – <http://russjcardiol.elpub.ru>. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Как только Автор размещает статью в системе, Редакция автоматически получает уведомительное письмо о получении рукописи. Автор может отслеживать этапы работы над своей рукописью через сайт.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо внести правки в послед-

ний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сайта, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, первичный (неисправленный) вариант удаляется автоматически). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и, после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция вставляет публикацию статьи в план публикаций.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 3-х лет с момента публикации.

РАЗДЕЛ 9. ПОРЯДОК ПУБЛИКАЦИИ РУКОПИСЕЙ

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ. Срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. После создания макета статьи и его редактирования, макетированная

статья будет доступна Автору через сайт. На этом этапе можно будет прислать замечания по тексту статьи. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

4. Редакция не высылает авторский экземпляр по почте или PDF статьи по электронной почте, поэтому с 2015г были введены изменения в условия публикации статей в журнале “Российский кардиологический журнал”. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо осуществить подписку (годовую) для одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подписка (годовая) на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов (если автор один), о чем должно быть указано в сопроводительном письме, или если у статьи единственный автор.

Информацию о видах подписки можно найти здесь: <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Подписка осуществляется по полугодиям (через подписные агентства) или на год (через сайт Издательства). Если рукопись прислана во второй половине года, то следует оформить подписку на последующий год.

РАЗДЕЛ 10. ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ НА ЖУРНАЛ

Информация о видах подписки размещается на сайте журнала в разделе “Подписка”: <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

РАЗДЕЛ 11. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Контактный адрес электронной почты Редакции — cardiojournal@yandex.ru

Название журнала на английском языке Russian Journal of Cardiology, сокращенное название — Russ J Cardiol.

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

<http://russjcardiol.elpub.ru>

http://www.scardio.ru/izdaniya/rossiyskiy_kardiologicheskij_zhurnal/

Уважаемые читатели!

Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



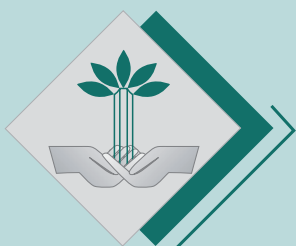
Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>



Новый сайт журнала, созданный на базе специализированной редакторской платформы:
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/index>

ВАЖНО! При подготовке статьи для отправки в Редакцию журнала через сайт необходимо руководствоваться Правилами для авторов.

Все надписи, касающиеся оформления текста внутри редакторской платформы — универсальны, а не делаются под определенный журнал (при заполнении — ставьте галочки).



XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11–14 апреля 2016

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление Конгресса** – создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники Конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы. По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Провизор
- ◆ Стоматология

В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов

В студенческих работах допускается один соавтор-студент

МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В 2016г Издательство журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Российский кардиологический журнал” планирует к публикации:

ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СБОРНИК РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Переводы рекомендаций опубликованы в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг



Том. 1 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2014

Реваскуляризация миокарда 2014

Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии 2014

Диагностика и лечение гипертрофической кардиомиопатии 2014

Диагностика и лечение заболеваний аорты 2014

Определение и ведение сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014



Том. 2 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2015

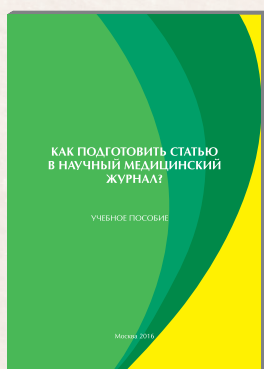
Диагностика и лечение легочной гипертензии 2015

Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST 2015

Диагностика и лечение заболеваний перикарда 2015

Лечение инфекционного эндокардита 2015

Лечение больных с желудочковыми аритмиями и профилактика внезапной сердечной смерти 2015



Как подготовить статью в научный медицинский журнал?

Учебное пособие

Не только молодые ученые, но и профессионалы сталкиваются с трудностями при написании качественной научной статьи. В данном учебном пособии мы расскажем о том, как:

- собирать научный материал, структурировать текст и использовать литературные источники?
- как осуществлять поиск в интернете, как работать с базами данных?
- что такое индекс-цитирования, импакт-фактор, международные рейтинги журналов?
- оформить текст научной статьи, чтобы он индексировался в научных базах?

Принимаются предварительные заказы (без оплаты).

Цена: 1100-00 руб. в т.ч. НДС (в стоимость не входят почтовые услуги по доставке).

Бонусом к данному изданию Издательство дарит двухтомник **ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК 2014 и 2015** (сборник переводов Европейских рекомендаций, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг).

Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.rosocardio.ru> в разделе Издательство.