

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

ХСН в Российской Федерации:
что сегодня мы знаем и что должны делать

Надежность и дискриминантная валидность
Российской версии Европейской шкалы
оценки способности к самопомощи
пациентов с СН

Влияние психоэмоциональных нарушений
на эффективность программы обучения
и активного амбулаторного контроля
у пациентов с СН

Молекулярные биомаркеры в диагностике,
стратификации риска и прогнозировании ХСН

ХСН ишемического генеза: место ХОБЛ

Вклад дисфункции правого желудочка
в картину ХСН у пациентов ГКМП

В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая сердечная недостаточность

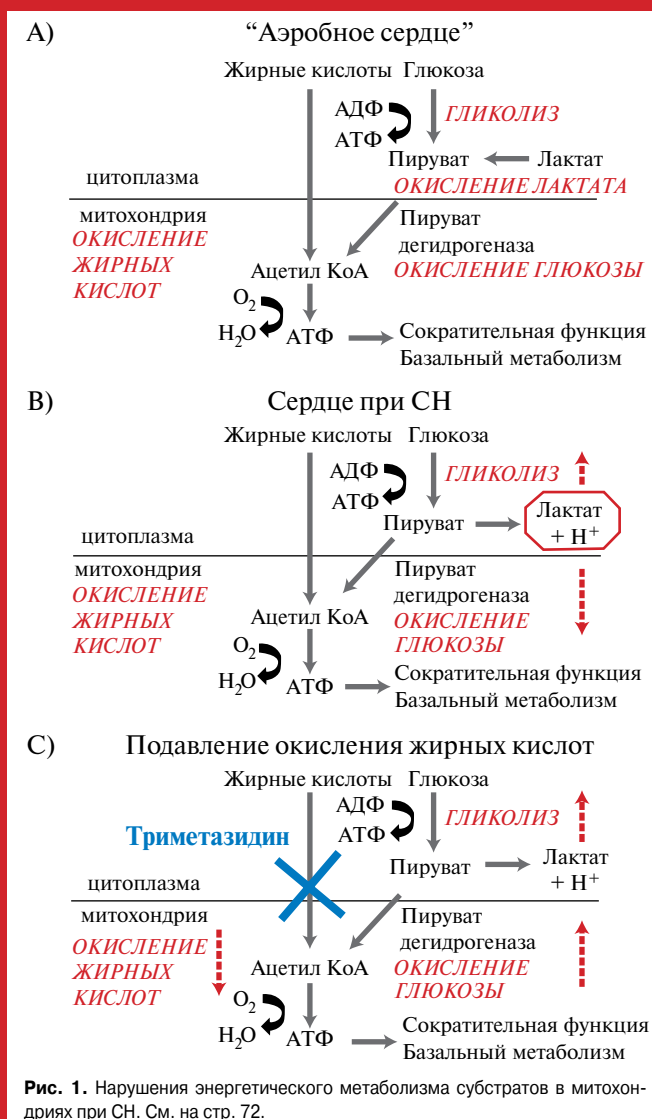
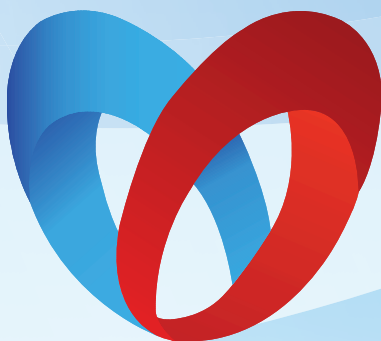


Рис. 1. Нарушения энергетического метаболизма субстратов в митохондриях при СН. См. на стр. 72.



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 3,389
импакт-фактор (2014) 1,209

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

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

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

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

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 8 (136) 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)
Галевич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Адрес Редакции:

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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

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)
Периуков 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)

Маргус Виигимаа (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 (2014) 3,389
Impact-factor (2014) 1,209

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

**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

№ 8 (136) 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)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

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

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

Фомин И. В.

7

Fomin I. V.

Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать

Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Лопатин Ю. М., Гребенникова А. А., Беграмбекова Ю. Л.
Надежность и дискриминантная валидность Российской версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью

14

Lopatin Yu. M., Grebennikova A. A., Begrambekova Yu. L.
Reliability and discriminant validity of the Russian version of European self-care behaviour scale in chronic heart failure

Швец Д. А., Поветкин С. В.

20

Shvets D. A., Povetkin S. V.

Сегментарный анализ диастолической функции левого желудочка у больных с постинфарктными очаговыми изменениями

Segmental analysis of diastolic dysfunction of the left ventricle in myocardial postinfarction focal changes

Галин П. Ю., Сермягин Д. В.

26

Galin P. Yu., Sermyagin D. V.

Электрическая нестабильность миокарда у больных инфарктом и её прогностическая информативность

Electrical instability of myocardium in infarction patients and its prognostic significance

Бейшенкулов М. Т., Абдурашидова Т. Ш., Калиев К. Р., Токтосунова А. К., Тагаева А. К.

31

Beysheenkulov M. T., Abdurashidova T. Sh., Kaliev K. R., Toktosunova A. K., Tagaeva A. K.

Роль объемной нагрузки в оценке диастолического резерва левого желудочка и в прогнозировании развития сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда

Place of volumetric load in assessment of diastolic reserve of the left ventricle and in prediction of heart failure development for myocardial infarction patients

Гринштейн И. Ю., Савченко А. А., Гринштейн Ю. И., Шимохина Н. Ю., Петрова М. М., Гвоздев И. И.

36

Grinshtein I. Yu., Savchenko A. A., Grinshtein Yu. I., Shimokhina N. Yu., Petrova M. M., Gvozdev I. I.

Динамика изменений гемостаза и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром инфаркте миокарда

Dynamics of hemostasis and neutrophil functional activity changes in patients with various sensitivity to acetylsalicylic acid in acute myocardial infarction

Клинкова А. С., Каменская О. В.

42

Klinkova A. S., Kamenskaya O. V.

Резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ИБС при различной стадии хронической сердечной недостаточности

Microcirculatory reserves and tissue metabolism reactivity in various stage ischemic congestive heart failure

Беграмбекова Ю. Л., Мареев В. Ю., Дробизhev М. Ю.

48

Begrambekova Yu. L., Mareev V. Yu., Drobizhev M. Yu.

Влияние психоэмоциональных нарушений на эффективность программы обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов с сердечной недостаточностью

Influence of psychoemotional disorders on the effectiveness of education and active outpatient control in heart failure patients

Потешкина Н. Г., Демкина А. Е., Крылова Н. С., Ковалевская Е. А., Хашиева Ф. М.

53

Poteshkina N. G., Demkina A. E., Krylova N. S., Kovalenskaya E. A., Khashieva F. M.

Вклад дисфункции правого желудочка в картину хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Impact of the right ventricle dysfunction on chronic heart failure presentation in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Суспицына И. Н., Сукманова И. А.

Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп

58

Suspitsina I. N., Sukmanova I. A.

Risk factors and prediction of myocardial infarction in males of different age

Вышлов Е. В.

Коронарная реперфузия у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом ST

64

Vyshlov E. V.

Coronary reperfusion in senile patients with acute ST elevation myocardial infarction

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Лопатин Ю. М., Розано Джузеппе М. К.,
Фрагассо Габриэль, Лопашчук Гари Д.,
Сеферович Петар М., Гоудак Луис Хенрик В.,
Винереану Драгос, Хамид Магди Абдель,
Журден Патрик, Пониковский Петр

Обоснование применения и преимущества
триметазидина при сердечной недостаточности,
обусловленные его влиянием на метаболизм миокарда

70

Lopatin Yu. M., Rosano Giuseppe M. K.,
Fragasso Gabriel, Lopashchuk Gari D.,
Seferovich Petar M., Goudac Louis Henrique V.,
Vinereanu Dragos, Hamid Magdi Abdel, Jourdain Patric,
Ponikovsky Petr

Rationale for application, and benefits of trimetazidine in heart failure by its influence of myocardium metabolism

Терещенко С. Н., Жиров И. В., Романова Н. В.

Ивабрадин в лечении больных хронической сердечной
недостаточностью со сниженной фракцией выброса
левого желудочка: новые данные исследования SHIFT

80

Tereshchenko S. N., Zirov I. V., Romanova N. V.

Ivabradine in patients with chronic heart failure with reduced
ejection fraction: new data from the SHIFT multicenter
randomized trial

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Медведева Е. А., Суркова Е. А., Лимарева Л. В., Щукин Ю. В.
Молекулярные биомаркеры в диагностике,
стратификации риска и прогнозировании хронической
сердечной недостаточности

86

Medvedeva E. A., Surkova E. A., Limareva L. V., Shchukin Yu. V.
Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification
and prediction of chronic heart failure

Милуков В. Е., Жарикова Т. С.

Гидродинамические основы физико-математической
модели кровоснабжения миокарда

92

Milyukov V. E., Zharikova T. S.

Hydrodynamic fundamentals for physical-mathematical model
of myocardium circulation

Ватутин Н. Т., Смирнова А. С., Гасендич Е. С.

Хроническая сердечная недостаточность ишемического
генеза: место хронической обструктивной болезни легких

96

Vatutin N. T., Smyrnova A. S., Gasendich E. S.

Chronic heart failure of ischemic origin: role of chronic
pulmonary obstructive disease

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Кухарчик Г. А., Сорокин Л. А., Коваль И. Н., Сараев Г. Б.
Редкий случай инфаркта миокарда на фоне эктазии
коронарных артерий

105

Kukharchik G. A., Sorokin L. A., Koval I. N., Saraev G. B.
A rare case of myocardial infarction in coronary arteries
ectasia

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):

<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые читатели!

Перед вами восьмой номер Российского кардиологического журнала за 2016 год, основной тематический акцент которого сделан на сердечную недостаточность (СН). Продолжающийся рост распространенности СН, высокая смертность, частые повторные госпитализации и низкое качество жизни пациентов — все это превращает СН в серьезнейшую социально-экономическую проблему во всем мире.

Залогом успеха в ведении больных с СН является не только применение эффективных медикаментозных, электрофизиологических и хирургических методов лечения, но и активное образование пациентов и их психологическая поддержка. При этом принципиально важным является улучшение доступности медицинской помощи, а также налаживание эффективного взаимодействия между всеми сторонами, участвующими в ведении пациентов с СН. Не случайно, во многих странах мира активно внедряются специализированные клиники СН, в которых ведение этих больных осуществляет специально подготовленный персонал (врачи и медицинские сестры, специалисты по СН). Отрадно, что в Российской Федерации уже сделаны первые шаги по открытию клиник СН.

Этот номер журнала открывает передовая статья председателя правления Всероссийского общества специалистов по сердечной недостаточности Фомина И. В., в которой представлен современный портрет больного с хронической СН в нашей стране, а также проанализированы эффективность ведения данной категории пациентов и причины их высокой смертности.

Результаты изучения резервов микроциркуляции и реактивности тканевого метаболизма у больных ИБС при различных стадиях хронической СН приведены в статье Клинковой А. С. и Каменской О. В. Большой интерес представляет вторичный анализ исследования ШАНС, проведенный Беграмбековой Ю. Л. и соавт., в котором показана эффективность программы обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов с тяжелой хронической СН и депрессией. Завершают серию статей, посвященных основной теме номера журнала, обзоры литературы Милюкова В. Е. и Жариковой Т. С., Медведевой Е. А. и соавт. и Ватутина Н. Т. и соавт., посвященные гидродинамическим основам физико-математической модели кровоснабжения миокарда, роли молекулярных биомаркеров в диагностике и стратификации риска при СН и современным подходам в терапии хронической обструктивной болезни легких у больных с хронической СН. Кроме основной тематики журнала, в номере представлены оригиналь-



ные статьи, посвященные острому инфаркту миокарда, заболеванию, являющемуся одной из наиболее частых причин СН.

2016 год ознаменовался появлением сразу двух международных рекомендаций, посвященных СН. Первые из них были разработаны Ассоциацией по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, вторые — Американским колледжем кардиологов, Американской ассоциацией сердца, Обществом по сердечной недостаточности Америки совместно с Международным обществом трансплантации сердца и легких. Если Европейские эксперты осуществили полное обновление рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической СН 2012г, то в американских Рекомендациях фокус был сделан на новые для США фармакологические подходы, касающиеся применения ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, а также ингибитора I_{Ca} каналов ивабрадина. В 2016г Российские эксперты, представляющие Общество специалистов по Сердечной Недостаточности, Российское кардиологическое общество и Российское научное медицинское общество терапевтов, также приступили к работе уже над пятой версией Национальных рекомендаций по диагностике и лечению СН. По устоявшейся традиции медицинская общественность будет приглашена к обсуждению новой версии Национальных рекомендаций по СН. Хочется надеяться, что и читатели Российского кардиологического журнала примут активное участие в этом обсуждении.

Буду очень рад, если опубликованные в номере статьи станут для наших читателей не только источником информации, но и стимулом для дальнейших исследований, оживленных дискуссий и поиска принципиально новых решений по ведению пациентов с СН.

Ответственный редактор номера
д.м.н., профессор
Лопатин Юрий Михайлович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Уровень тропонина I при высокочувствительном определении может служить маркером повышенного сердечно-сосудистого риска. Профессор Otto (2016) из США сообщает об исследовании 1135 человек, наблюдение которых длилось более 11 лет и которым определяли исходно уровень тропонина I. После обработки данных и коррекции на пол, возраст, расу, уровень образования, наличие диабета, уровень С-реактивного белка, функцию почек и риск по шкале Фремингем показано, что существуют пороговые уровни тропонина I, определяющие более высокий риск развития острого коронарного синдрома. Отношение рисков 2,47 при 95% ДИ 1,55–3,93 было в случае уровня тропонина I выше 5,5 нг/л у мужчин и выше 4,2 нг/л у женщин. Автор подчёркивает, что эти данные привели к пересмотру риска по шкале Фремингем у 18% пациентов.

(По данным: *Heart*, 2016)

Получавшие клопидогрель до события острого коронарного синдрома пациенты имеют больший риск неблагоприятного течения, чем не получавшие. К такому выводу пришли Chin, et al. (2016) по данным исследования TRILOGY ACS. Из 9 тыс пациентов были сформированы две группы: 6,5 тыс получивших клопидогрель не ранее 72 часов до момента госпитализации, 2,5 тыс получавших этот препарат за 5 дней и более. Анализ проводился по GUSTO-критериям исходов (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и др.) в течение 30 месяцев наблюдения. Показано, что принимавшие клопидогрель ранее момента госпитализации больные были в среднем моложе (медиана 64 года против 66 лет в другой группе), имели анамнез сердечно-сосудистых событий, а также более высокую частоту наступления исходов. Различий по кровотечениям не было. Также не было различий в рандомизированном варианте лечения с прасутгелом как по исходам, так и по кровотечениям.

(По данным: *Heart*, 2016)

Препарат ворапаксар продолжает движение на рынок. Bohula, et al. (2016) провели оценку рисков атеротромботических осложнений у 8,6 тысяч больных после острого инфаркта миокарда, получавших в среднем 2,5 года ворапаксар или плацебо. Независимыми предикторами риска сердечно-сосудистых осложнений были возраст, диабет, артериальная гипертензия, курение, периферический атеросклероз, анамнез шунтирования коронарных артерий, сердечная недостаточность и нарушение функции почек. При попадании в группу высокого риска (3 и более предикторов) и среднего риска (1-2 предиктора) добавление к терапии ворапаксара позво-

ляло снизить абсолютный сердечно-сосудистый риск на 3,2% и 2,1%, соответственно. Риск кровотечений повышался, однако суммарно польза от применения ворапаксара сохранялась. Авторы заключают, что стратификация исходного атеротромботического риска позволит определить необходимость назначения препарата для вторичной профилактики.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Всё больше внимания уделяется так называемому “мобильному” (m-health) и “электронному” (e-health) здоровью, то есть технологическому сопровождению процессов реабилитации и поддержания здорового стиля жизни. Американская кардиологическая ассоциация (АНА) высказала мнение (“scientific statement”) в отношении полезности этих технологических средств. Ключевым методом указывается возможность экстренной помощи при развитии острых ишемических событий, нарушений ритма сердца: благодаря GPS-позиционированию и удалённой передаче диагностических данных в службы экстренной помощи. Важными являются возможности информирования и обучения, пропаганды, тренингов. АНА обозначает направления научных исследований технологий по путям мобильности и удалённости, социализации, визуальной коммуникации и краудсорсинга.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Диффузный кожный ангиоматоз может быть индикатором тяжести течения атеросклероза и фактором необходимости вмешательств по поводу атеросклеротического поражения сосудов. Garcia-Colmenero, et al. (2016) сообщают о клиническом случае вторичного развития диффузного кожного ангиоматоза нижней конечности, разрешившегося после подколенно-бедренного шунтирования. Авторы призывают дерматологов и интернистов обращать внимание на подобные вторичные признаки системного сосудистого поражения.

(По данным: *Medicine/Baltimore*, 2016)

О взаимосвязи висцеральной жировой ткани с уровнем нетипичных моноцитов крови и содержанием холестерина в макрофагах сообщают Pecht, et al. (2016). Из жировой ткани и крови здоровых добровольцев они извлекли моноциты, подразделив их на различные функциональные классы и проанализировав содержание в них липидов. Показано, что при индексе массы тела выше 25 кг/м² достоверно выше количество нетипичных моноцитов в крови и содержание липидов в макрофагах висцеральной жировой ткани.

(По данным: *PLoS One*, 2016)

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ЧТО СЕГОДНЯ МЫ ЗНАЕМ И ЧТО ДОЛЖНЫ ДЕЛАТЬ

Фомин И. В.

Представлен анализ трех эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН). За 16 лет в РФ распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) выросла достоверно от 4,9% (1998г) до 10,2% (2014г), $p=0,01$. При этом число пациентов с ХСН III-IV ФК увеличилось значительно: от 1,2% (1998г) до 4,1% (2014г), $p=0,002$. Это произошло за счет достоверного увеличения возраста выборки больных с $64,0 \pm 11,9$ лет (1998г) по $69,9 \pm 12,2$ лет (2014г), $p=0,02$; увеличения весомерности этиологических причин ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда. Общая смертность больных любого ХСН составляет 6% в год. Показатель зависит от низкой частоты назначений блокаторов РААС и бета-блокаторов на амбулаторном этапе с использованием низких доз лекарственных средств, что не позволяет контролировать АД и частоту сердечных сокращений. Пациенты с декомпенсацией ХСН, которым потребовалась госпитализация в стационар, достоверно старше, чем в общей популяции ($72,9 \pm 10,5$ лет), хотя гендерные различия остались в пользу женщин, как и в общей популяции. 58,2% пациентов поступили в стационар с неконтролируемой гипертензией и у 70,5% пациентов диагностирован ритм выше 80 уд./мин. Общая смертность у больных ХСН составила 25,1% (46,4% погибло в течение года при сформировавшейся гипотонии и 22,1% — при сохраненном уровне АД). Госпитальная летальность составила 6,8%. Риски смертности увеличивались за счет повторных госпитализаций по поводу декомпенсации, отсутствия в терапии блокаторов РААС или бета-блокаторов.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 7–13
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>

Ключевые слова: ХСН, распространённость, этиология, декомпенсация, эффективность лечения.

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия.

Фомин И. В. — д.м.н, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fomin-i@yandex.ru

ББ — бета-блокаторы, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 01.07.2016

Рецензия получена 05.07.2016

Принята к публикации 12.07.2016

CHRONIC HEART FAILURE IN RUSSIAN FEDERATION: WHAT DO WE KNOW AND WHAT TO DO

Fomin I. V.

The analysis is presented, of the three epidemiologic studies (EPOCH-CHF, EPOCH-Hospital-CHF, EPOCH-Decompensation-CHF). In 16 years, prevalence of chronic heart failure (CHF) in Russia increased from 4,9% (1998) to 10,2% (2014), $p=0,01$. However, number of CHF patients with III-IV FC NYHA increased more dramatically: from 1,2% (1998) to 4,1% (2014), $p=0,002$. This happened due to significant increase of the age of patients selection from $64,0 \pm 11,9$ y.o. (1998) to $69,9 \pm 12,2$ y.o. (2014), $p=0,02$; increase of the weight of etiological causes of ischemic heart disease and myocardial infarction. Overall mortality of the patients with any CHF is 6% per year. This value depends on low rate of prescription of RAAS blockers and beta-blockers during outpatient stage, with usage of low dosages of medications that does not control BP and heartrate. Patients with CHF decompensation led to hospitalization are significantly older than in general population ($72,9 \pm 10,5$ y.o.), and gender differences are for benefit of women, as in general population. 58,2% of hospitalized patients were admitted with non-

controlled hypertension, and in 70,5% there was heartrate higher than 80 bpm. Overall mortality of CHF patients was 25,1% (46,4% died in 1 year with the formed hypotension and 22,1% with retained level of BP). Hospital mortality was 6,8%. Mortality risks increased by repeated admittances for decompensation, absence of RAAS blockers and beta-blockers in management.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 7–13
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>

Key words: CHF, prevalence, etiology, decompensation, treatment efficacy.

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь финалом сердечно-сосудистого континуума [1], приводит к максимальным рискам ухудшения течения не только этиологических причин, но и декомпенсации самой ХСН, повторным госпитализациям, что значительно удорожает ведение данной категории пациентов [2, 3]. Декомпенсация ХСН часто приводит к смертельному исходу, что становится социально-экономической проблемой для государства. Проблема профилактики декомпенсаций и создание базиса стабильного течения ХСН является одной из главнейших задач кардиологиче-

ского медицинского сообщества, что заставляет считать данное направление одним из приоритетных в медицине [4]. В Российской Федерации (РФ) создана стройная система борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но за счет постоянного увеличения числа больных ХСН большое количество пациентов находится под патронажем врачей амбулаторно-поликлинического звена, которые не готовы последовательно и методично заниматься с данной категорией больных, что снижает эффективность лечения и профилактики осложнений в популяции пациентов. Так как ХСН является одной из приори-

тетных причин сердечно-сосудистой смертности, создавшаяся ситуация в РФ не позволяет снизить показатели смертности от всей структуры сердечно-сосудистых заболеваний.

Данная статья представляет анализ эпидемиологической ситуации с ХСН, эффективности лечения последней в реальной клинической практике и причин высокой смертности от данного заболевания.

В основу статьи положены три эпидемиологических исследования — ЭПОХА-ХСН (1998 (пилот), 2000, 2002, 2007 и 2014гг (пилот)), ЭПОХА-Госпиталь-ХСН (2005г) и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН (2015г) [5-11]. Дизайн исследования ЭПОХА-ХСН заключается в создании репрезентативной выборки (19503 респондентов) в 10 субъектах европейской части РФ (республики Татарстан, Чувашии, Пермского и Ставропольского края, Нижегородской, Воронежской, Оренбургской, Кировской, Рязанской, Саратовская областей) [7, 8]. Для выявления пациентов с ХСН среди респондентов в репрезентативной выборке были определены мягкие и жесткие критерии постановки диагноза. К мягким критериям относились: наличие сердечно-сосудистого заболевания (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, перенесенного острого инфаркта миокарда, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота, пороки сердца), одышки при медленной ходьбе или тяжелее и легкой слабости. Жесткими критериями постановки диагноза ХСН были наличие сердечно-сосудистого заболевания, одышки при медленной ходьбе и тяжелее, тахикардии (частота сердечных сокращений выше 80-ти уд./мин), отеков любой выраженности и слабости любой интенсивности [7]. Для уточнения диагноза и установления истинной распространенности ХСН за период с 2003 по 2005гг были госпитализированы пациенты с предположительным диагнозом ХСН по мягким и жестким критериям в стационары из четырех регионов: Нижегородской, Рязанской, Кировской областей, Чувашской республики (ЭПОХА-Госпиталь-ХСН) [9]. Распространенность ХСН I-IV ФК была подтверждена в госпитале по мягким критериям в 78,8% случаев. Для пациентов по жестким критериям, которые чаще соответствуют III-IV ФК, диагноз был подтвержден в 92,8% случаев [9, 10].

Прогноз жизни и эффективность терапии больных ХСН после декомпенсации, которая потребовала госпитализации в стационар и применения петлевых диуретиков внутривенно, изучался в исследовании ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН. В анализ включены пациенты с декомпенсацией ХСН (750 человек) после сплошной проработки историй болезней всех поступивших пациентов с 01 июля 2014г по 01 июля 2015г в крупный стационар города Нижний Новгород с последующим изучением эффективности лечения

и прогноза жизни в течение одного года после выписки из стационара на амбулаторном этапе в 10-ти поликлиниках Нижнего Новгорода [11].

Результаты

Проведенная верификация диагноза в исследовании ЭПОХА-Госпитализация-ХСН показала, что истинная распространенность ХСН любого функционального класса (ФК) в европейской части РФ составила 7,0% и ХСН III-IV ФК — 2,1%. При использовании коэффициента достоверности (78,8% по мягким критериям и 92,8% по жестким) можно утверждать, что за 16 лет в РФ число пациентов с ХСН достоверно выросло от 4,9% (1998г) до 10,2% (2014г), $p=0,01$. При этом, число пациентов с ХСН III-IV ФК увеличилось значительнее: от 1,2% (1998г) до 4,1% (2014г), $p=0,002$. В 1998г при пересчете на популяцию РФ (146693000) число пациентов с любым ФК ХСН было около 7188000 человек, а в 2015 году (146270000) число больных увеличилось в 2 раза — 14919000 [12, 13]. За 16 лет наблюдения в 3,4 раза стало больше тяжелых пациентов с ХСН III-IV ФК: с 1760000 до 5997000 человек.

Увеличение числа пациентов с ХСН связано с большей эффективностью медикаментозной терапии основных этиологических причин синдрома, внедрение системы первичных сосудистых отделений и высоких медицинских технологий в РФ. Это приводит к увеличению продолжительности жизни и увеличению риска формирования ХСН в популяции.

Средний возраст выборки больных ХСН за исследуемый период стал достоверно выше: $64,0 \pm 11,9$ (1998г), $67,0 \pm 11,0$ (2000г), $68,3 \pm 11,7$ (2007г) и $69,9 \pm 12,2$ (2014г), $p=0,02$. Госпитальный этап уточнил частотное распределение по ФК ХСН среди всех пациентов: I ФК — 22,7%; II ФК — 47,4%; III ФК — 25,1% и IV ФК — 4,7% случаев. Каждый третий пациент с ХСН имеет тяжелый ФК.

За последние 16 лет значительно изменилась весо-мость этиологических причин. Хотя основными этиологическими причинами остались артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, мы отметили, что за последние 7 лет значительно увеличилась весо-мость как этиологической причины перенесенного острого инфаркта миокарда, сахарного диабета и хронической формы фибрилляции предсердий (ФП) (табл. 1). Отмечается значительное снижение числа пациентов с пороками сердца, связанное с низким риском формирования ревматических пороков сердца, и неготовностью врачей первичного звена выставлять диагноз атеросклеротического поражения клапанов. Также этиологическими причинами оказались хроническая обструктивная болезнь легких (13,0%), пароксизмальная форма ФП (7,5%), перенесенные в анамнезе миокардит (3,6%) и эндокардит (1,0%) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП=

Таблица 1

Этиологические причины формирования ХСН с 1998 по 2014гг

Годы	АГ	ИБС	ОИМ	ОНМК	ПХ	СД	Пор	ХФП
1998	94,2	56,7	5,8	9,6	9,6	10,6	нд	нд
2002	96,7	71,7	10,8	14,2	7,5	8,3	5,0	нд
2007	93,9	62,9	12,9	9,1	3,0	11,9	0,8	5,7
2014	95,5	69,7	15,3	12,3	3,0	15,9	0,8	6,8

Сокращения: АГ — артериальная гипертония в анамнезе, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — перенесенный острый инфаркт миокарда, ОНМК — перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, ПХ — атеросклероз сосудов нижних конечностей, СД — сахарный диабет, Пор. — пороки сердца, ХФП — хроническая форма фибрилляции предсердий.

Таблица 2

“Современный образ” пациента с ХСН — наличие клинических симптомов в зависимости от ФК ХСН (ЭПОХА-Госпиталь-ХСН)

Симптом (%)	ХСН	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
Одышка	93,0	81,8	96,3	99,3	100,0
Сердцебиения	68,9	60,8	73,2	76,1	95,8
Слабость	59,4	44,7	62,9	87,2	100,0
Перебои	52,9	41,5	58,5	62,7	70,8
Тахикардия (более 80 уд./мин)	29,0	22,2	28,3	33,8	58,3
Кашель	25,6	19,9	22,8	35,9	62,5
Пастозность голеней	23,9	16,5	22,8	34,5	29,2
Увеличение печени	22,2	14,8	19,5	37,3	54,2
Положение в постели (сидя, приподнятый головной конец)	16,1	7,4	11,4	26,1	75,0
Отеки	10,9	4,0	7,7	21,8	33,3
Сердечная астма	9,4	1,1	8,1	16,9	41,7
Акцент II-го тона над легочной артерией	9,4	4,5	7,4	15,5	33,3
Набухшие шейные вены	6,2	1,7	5,1	8,5	37,5
Хрипы в легких	5,4	1,7	2,2	12,7	37,5
Увеличение массы тела за неделю	2,3	1,1	0,7	4,9	12,5
Кровохарканье	0,7	0	0,7	0	0
Ритм галопа	0,3	0	0	0,7	4,2

0,8%), которые были выявлены на госпитальном этапе исследования [9].

Анализ некоторых факторов риска формирования и прогрессирования ХСН за 16-ти летний период показал, что злоупотребление алкоголем (от 26,7% до 34,8% ($p=0,045$)) и ожирение (от 31,6% до 46,9% ($p=0,04$)) выросло среди исследуемых пациентов. Частота курения (от 11,4% до 12,1%) и занятия физической активностью в виде утренней гимнастики или дистанционной ходьбы (от 9,1% до 11,2%) достоверно не изменились.

Проведенный анализ клинических симптомов больных ХСН показал, что основным клиническим проявлением ХСН остаются сердцебиения (68,9%), одышка (93,0%) и слабость (59,4%). Перебои в сердце и тахикардия более 80 уд./мин были диагностированы у 52,9% и 29,0% пациентов, соответственно. Наиболее чувствительные симптомы декомпенсации, такие как пастозность голеней, отеки, хрипы в легких и увеличение печени были установлены

только у больных высоких ФК ХСН (табл. 2). Частое использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и петлевых диуретиков приводит к уменьшению числа пациентов, которые имеют клинически выраженные симптомы ХСН [14], что на современном этапе амбулаторной помощи требует использование контроля веса у пациентов с ХСН для исключения скрытых отеков, так же, как и показателей гемодинамики ежедневно для профилактики декомпенсации ХСН.

Среди всех больных ХСН применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) увеличилось с 24,3% в 1998г до 69,3% в 2014г. Такая же закономерность выявлена в частоте приемов бета-блокаторов (ББ): от 15,3% до 43,3%. Использование комбинаций ИАПФ и ББ остается среди больных ХСН довольно редким, хотя и данный показатель из года в год увеличивается: от 18,3% в 1998г до 31,7% в 2014г. Чаще всего пациенты принимают комбинацию блокатора РААС с диуретиком или с антагани-

Таблица 3

Частота приемов различных лекарственных средств
в популяции больных с ХСН I-IV ФК НУНА в течение 16-летнего наблюдения — с 1998 по 2014гг

% приема	1998 Нж. обл.	2000 Нж. обл.	ЭПОХА 2002	ЭПОХА-Госпит.	ЭПОХА 2007	ЭПОХА 2014
ИАПФ	24,3	33,5	53,2	78,9	64,9	69,3
Сартаны	0	0	0		1,9	16,5
Бета-блокаторы	15,3	20,0	20,3	58,7	30,5	43,3
Диуретик Т/П	8,3/5,6	16,9/4,3	21,8/2,4	43,6/10,8	43,7/2,2	30,1/3,9
Гликозиды	0	2,4	7,9	9,0	7,1	3,9
Спиринолактон	0	0	1,3	11,4	2,3	11,0
Антиагреганты	0	4,7	11,1	50,5	21,1	58,3
Антикоагулянты	0	0	0,3	5,4	0,4	0,8
Гиполипидемические средства	0	0	0	27,7	1,9	3,6
АК	5,0	4,7	14,9	24,7	14,9	18,5
Антиаритмики	Н.Д.	0	0,7	2,4	0,4	0,8
Нитраты	2,0	10,6	34,2	36,3	28,6	28,3
Прочие	74,3	74,7	56,0	17,0	30,8	15,5

Сокращения: Т/П — тиазидный диуретик в первой колонке, петлевой во второй, АК — антагонисты кальция.

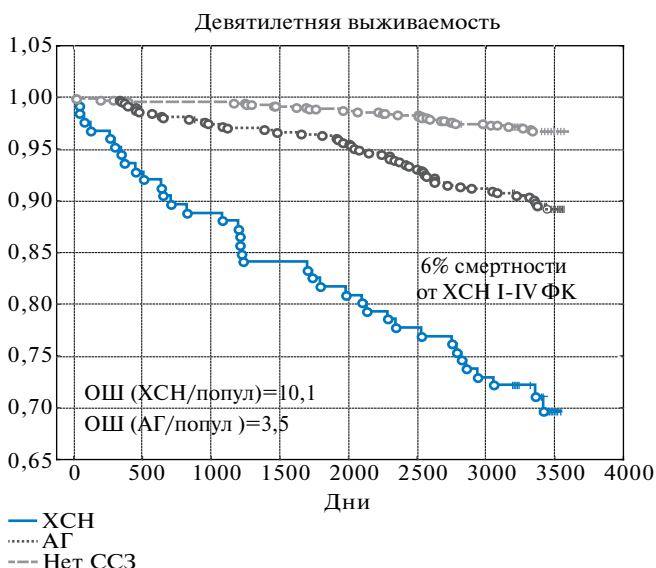


Рис. 1. Кривые выживаемости респондентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, больных артериальной гипертензией или ХСН I-IV ФК НУНА за 9-ти летний период наблюдения в когорте Нижегородской области (Kaplan-Meier).

стом кальция, что у врачей реальной клинической практики ассоциировано с лечением артериальной гипертензии.

После проведения исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и через два года последующего среза показали, что назначение современной терапии и достижение эффективных доз чаще встречается на госпитальном этапе лечения, чем на амбулаторном (табл. 3). Данный феномен мы назвали синдромом ускользания эффективности лечения больных ХСН. Снижение частоты приемов всех основных лекарственных

средств, включая диуретики и гликозиды, были достоверно снижены через два года после проведения госпитального этапа [15].

При довольно хорошем охвате терапии основными лекарственными средствами в популяции больных ХСН в 2014г, дозы препаратов остаются минимальными. С 1998г по 2014г было отмечено только увеличение дозы принимаемых ИАПФ. Дозы сартанов, которые довольно часто назначаются при ХСН (16,5%), и ББ остаются низкими. В 2014г выявлена отрицательная тенденция в применении более низких доз ББ. У наиболее часто принимаемого ББ — бисопролола за 7 лет снизилась средняя суточная доза с $5,3 \pm 2,9$ мг до $4,9 \pm 1,8$ мг в сутки, второго по частоте применения — метопролола тартарта с $54,1 \pm 35,7$ до $47,6 \pm 20,8$ мг в сутки. Хотя не получены достоверные различия, но мы выявили такую же тенденцию в случае применения метопролола сукцината и карведилола. Частота приемов метопролола сукцината и карведилола очень редкие, а дозы настолько малы, что популяционный анализ не имеет никакого смысла. В 2014-2015гг достижение частоты сердечных сокращений ниже 70 уд./мин было диагностировано всего лишь у 41,8% пациентов, а уровень АД ниже 140/80 мм рт.ст. при случайном измерении установился у 11,4% пациентов. Число пациентов, принимающих постоянно петлевые диуретики, в течение всего периода наблюдения не превышали 3-4%, что в четыре раза меньше, чем на этапе госпитального исследования. Ранее было показано, что каждый третий пациент имеет тяжелые ФК ХСН, что с большей вероятностью требует назначения петлевых диуретиков.

За счет низкой частоты применения комбинации основных лекарственных средств при наличии ХСН,

их недостаточная доза, частое прерывание базисного лечения приводило к очень высокой общей смертности пациентов любого функционального класса ХСН, которая составила 6,0%, что оказалось выше популяционной в 10,1 раза (ОШ=10,1, $p<0,0001$). Достоверность различий ($p=0,04$) общей смертности среди популяции больных ХСН по сравнению с популяцией, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, сформировалась уже через 90 дней наблюдения (рис. 1).

В исследовании ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН включенные пациенты были достоверно старше, чем в исследовании репрезентативной выборки: $72,9\pm 10,5$ лет (мужчины — $70,6\pm 10,9$ лет, женщины — $74,6\pm 9,8$ лет, $p<0,0001$). Женщин в исследовании (56,8%) было также достоверно больше, чем мужчин (43,2%), $p=0,001$ [11].

Декомпенсация ХСН представлена основными клиническими диагнозами: постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз, хроническая форма ФП, ассоциированная с неэффективным контролем частоты сердечных сокращений, пароксизмальная ФП, хроническое легочное сердце. 9,6% пациентов имели ДКМП различных этиологий. Гипертонический криз в структуре декомпенсаций ХСН составил только 2,7%.

Синдромы декомпенсации, по поводу которых больные ХСН были госпитализированы, распределились на отек легких (1,6%), острую левожелудочковую недостаточность (18,5%), прогрессирование явлений асцита и анасарки (21,1%) или декомпенсации с увеличением отеков, появлением застойных хрипов в легких, что привело к нестабильной гемодинамике (58,5%).

При поступлении в стационар установлены были средние показатели уровней САД $141,1\pm 30,5$ мм рт.ст. и ДАД $83,8\pm 15,1$ мм рт.ст. Основная часть пациентов поступила с выраженной тахикардией — $93,9\pm 27,7$ уд./мин. У 58,2% пациентов при поступлении в стационар диагностирована неконтролируемая гипертония, у 22,4% пациентов уровень АД находился в пределах 120/80–139/89 мм рт.ст. и ниже 120/80 мм рт.ст. — у 19,4% больных. У 70,5% пациентов диагностирована тахикардия выше 80 уд./мин.

Средняя ФВ у мужчин оказалась $46,4\pm 13,3\%$, что достоверно ниже, чем у женщин — $53,3\pm 12,2\%$ ($p<0,001$). ФВ ниже 35% была определена у 13,1% пациентов (20,5% — у мужчин и 7,9% — у женщин, $p<0,0001$). ФВ выше 55% диагностирована у 38,3% пациентов (26,6% — у мужчин и 46,4% — у женщин, $p<0,0001$). Среди женщин отмечается приоритет ХСН с сохраненной ФВ, у мужчин такой закономерности не отмечено.

Постоянная терапия лекарственными средствами после выписки из стационара в течение года была отмечена только у 21,5% пациентов с АД $\geq 120/80$ мм

рт.ст. и 42,9% — у больных с гипотонией (АД $<120/80$ мм рт.ст.). В течение года после выписки на каждого пациента с АД выше 120/80 мм рт.ст. пришлось $2,0\pm 1,3$ смены терапии, а с гипотонией — $1,6\pm 0,7$ смены лечения ($p=0,02$). К смене терапии относились переход с ИАПФ на сартан и обратно или замена одного ББ на другой, часто на нерекомендованный для лечения ХСН.

Все группы основных лекарственных средств на амбулаторном этапе претерпели снижение частоты приемов и уменьшение доз принимаемых препаратов. Мы подтвердили синдром ускользания эффекта терапии на амбулаторном этапе, который был сделан в 2007г по данным ЭПОХА-ХСН. Наиболее часто прекращение приемов отмечено было среди пациентов с ХСН, принимающих ББ (26,6%) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (54,7%). Почти у всех пациентов с ХСН (92,6%) после выписки отсутствовала тактика титрации блокаторов РААС или ББ до оптимальных доз.

В течение года не получали постоянно блокаторы РААС 33,0% пациентов, ББ — 38,6%, из них только 2,7% больных имело прямое противопоказание — бронхиальная астма. 8,3% пациентов получали верапамил или дилтиазем. Дозы петлевых диуретиков также претерпевали изменения без какой-либо закономерности. Снижение или увеличение дозы петлевого диуретика никак не связано было с изменением веса пациента или наличием у пациента симптомов декомпенсации. Динамика веса представлена в медицинских картах амбулаторного больного только среди 1,2% больных. Показатель эффективного контроля гемодинамики и веса в течение года составил всего 0,2% среди всех больных ХСН.

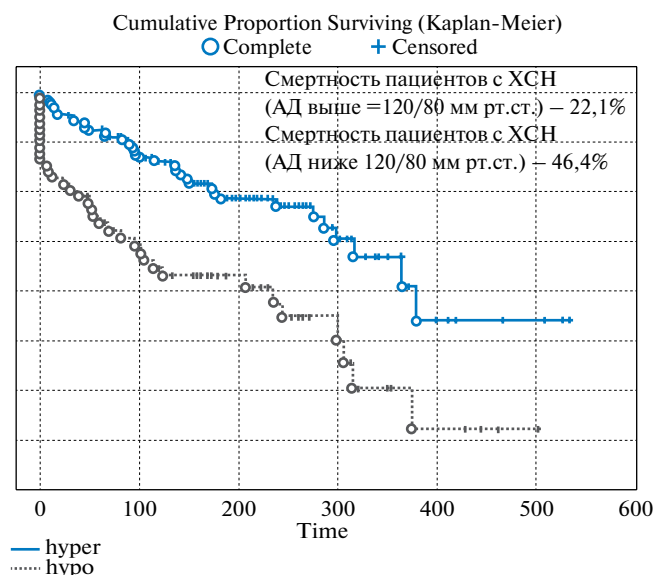


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера выживаемости пациентов с декомпенсацией после выписки из стационара в течение одного года в зависимости от уровня артериального давления.

Распространенность любой формы ФП составила среди пациентов с АД выше 120 мм рт.ст. 47,4%, а при гипотонии — 41,7% ($p=0,5$). В выписном эпикризе диагноз хронической формы ФП выставлен у 35,6% больных. Среди пациентов с постоянной формой ФП антикоагулянты назначались не более чем в 30% случаев (24,6% — варфарин, 4,6% — новые оральные антикоагулянты) при выписке. Эффективный контроль МНО не был выявлен ни у одного больного после выписки в течение года исследования. В среднем частота проведения контроля МНО составила $2,6 \pm 1,4$ анализа за год на одного пациента.

Госпитальная летальность достигла 6,8%. Основная часть пациентов погибла в первые сутки поступления в стационар, которые имели тяжелую гипотонию, острую почечную недостаточность, пневмонию. Проведенный анализ выживаемости в течение года больных ХСН после выписки из стационара показал, что общая смертность составила 25,1% в наблюдаемой группе. 46,4% пациентов погибла в течение года при сформировавшейся гипотонии, и 22,1% больных умерло при уровне АД выше 120/80 мм рт.ст. Данные представлены на рисунке 2.

Риски смертности зависели от числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации в течение года: отношение шансов (ОШ) достигло 1,35, $p=0,04$. Отсутствие приема блокаторов РААС достоверно увеличивает смертность среди пациентов после случая декомпенсации ХСН в течение года в 4,5 раза, $p<0,0001$. Женщины более чувствительны к отсутствию блокаторов РААС (ОШ = 5,7, $p<0,0001$), чем мужчины (ОШ = 2,6, $p=0,02$). Отсутствие в терапии ББ имеет такую же тенденцию: риски смерти увеличиваются в 2,2 раза ($p<0,0001$). Женщины также оказались более чувствительными к отмене ББ (ОШ = 3,5, $p<0,0001$), чем мужчины (ОШ = 1,3, $p=0,44$). Смена схем лечения (ИАПФ на сартан или одного ББ на другой) повышает риски смертельного исхода в течение года в 2,3 раза. Отсутствие контроля синусового ритма в пределах 60–70-ти уд./мин против тахикардии выше 80-ти уд./мин повышает риски смертельного исхода в течение года в 2,0 раза, гипотония ухудшает прогноз в 2,1 раза. Замена ББ на антагонисты кальция (верапамил или дилтиазем) повышает риски смертельного исхода больных ХСН в течение года в 4,2 раза.

На базе клиники, в которой проходило исследование ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН, был открыт Центр по лечению ХСН. Задачами Центра являются: сформировать регистр пациентов с ХСН, ежемесячно перезванивать всем пациентам, включенным в регистр и при ухудшении состояния приглашать на прием амбулаторный консультативный кабинет при Центре. С марта по июль 2016г в регистр включено 956 пациентов с ХСН II–IV ФК, которые прошли лечение в клинике и выписаны с рекомендациями. Согласились

сотрудничать с консультативным Центром 59% пациентов. По ФК после проведения теста 6-ти минутной ходьбы пациенты распределились: с I ФК — 13,2%, со II ФК — 38%, с III ФК — 34,7% и IV ФК — 14,1%. За месяц после выписки из стационара у 30% пациентов уже произошли изменения в терапии: снижение доз препаратов, уменьшение числа групп лекарственных средств.

Из отказавшихся пациентов (41%) причины отказа были различными: “тяжело ездить”, “не верят в медиков”, “все равно принимать ничего не буду, так как очень дорого”, “может приду позднее, но сейчас некогда”. В телефонной беседе пациенты не могли назвать лекарственные средства, которые они принимали или самостоятельно дома снижали дозы и число лекарственных средств.

Таким образом, в РФ число пациентов с ХСН растет. За счет фактора дожития и применения современной медикаментозной терапии и хирургических пособий категория более тяжелых пациентов (III и IV ФК), как с низкой ФВ, так и с сохраненной ФВ, более агрессивно увеличивается, чем с I и II ФК. Хотя охват терапией больных ХСН увеличивается, но ее эффективность не растет, так как используются низкие дозы препаратов, курсовым методом с частой сменой схем лечения. Настораживает факт снижения принимаемых доз ББ в течение последних семи лет наблюдения. Все выше сказанное создает базис для высокого риска декомпенсаций больных ХСН и смертности. При анализе выживаемости больных после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН установлено, что отмена блокаторов РААС и ББ, перевод больных на антагонисты кальция провоцируют повторные госпитализации и смертность. В течение последних 16-ти лет увеличилась коморбидность больных ХСН, что предопределяет в последующие годы увеличение числа пациентов с более тяжелыми ФК ХСН.

Сложившаяся ситуация в РФ с профилактикой и лечением ХСН не позволит изменить уровни смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Мы подошли к потребности изменений самой организации лечебно-профилактических мероприятий в РФ с созданием Центров ХСН при крупных лечебных учреждениях и сегодня необходимо думать о включении в классификатор болезней ХСН как самостоятельной единицы.

Благодарности. В заключение позвольте поблагодарить всех участников исследований ЭПОХА и, особенно, руководителей центров: Артемьеву Е.Г. и Маленкову В.Ю. (Институт усовершенствования врачей, Чебоксары), Галявича А.С. и Камалова Г.М. (Казанский государственный медицинский университет, Казань), Кечеджиеву С.Г. (Ставропольский государственный медицинский университет, Ставро-

поль), Козиолу Н.А. (Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера, Пермь), Якушина С.С. и Смирнову Е.А. (Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань), Тарловскую Е.И. и Порошину Е.А. (Кировская государственная меди-

цинская академия, Киров), Сайфутдинова Р.И. (Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург), Полякова Д.С., Бадина Ю.В., Щербинину Е.В., Валикулову Ф.Ю., Вайсберг А.Р. (Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород).

Литература

1. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Journal of Hypertension*, Supplement 23, no. 1 (2005): S9-S17.
2. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *Eur J Heart Fail*. 2005; 12 (7): 423-8.
3. Klersy C, Silvestri AD, Gabutti G, et al. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13 (12): 450-9.
4. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4 (8): 361-71.
5. Shcherbinina EV, Mareev VYu, Fomin, et al. The use of beta-blockers in patients with heart failure in the Nizhny Novgorod region. The data of real clinical practice (1998-2000). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2001; 2, 2: 52-3. Russian (Щербинина Е.В., Мареев В.Ю., Фомин И.В. и др. Применение бета-блокаторов у больных с сердечной недостаточностью в Нижегородской области. Данные реальной клинической практики (1998-2000 годы). Журнал сердечная недостаточность 2001; 2, 2: 52-3).
6. Fomin IV, Mareev VYu, Shcherbinina EV. The prevalence of heart failure and the effectiveness of the therapy depending on the severity of the disease. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2001; 3, 2: 69-70. Russian (Фомин И.В., Мареев В.Ю., Щербинина Е.В. Показатели распространенности сердечной недостаточности и эффективности ее терапии в зависимости от тяжести заболевания. Журнал сердечная недостаточность 2001; 3, 2: 69-70).
7. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 1) — ЕНРОНА-HSN. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2006; 7, 1 (35): 4-7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал сердечная недостаточность 2006; 7, 1 (35): 4-7).
8. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 2) — ЕНРОНА-HSN. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2006; 7, 3 (37): 112-5. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 2) — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал сердечная недостаточность 2006; 7, 3 (37): 112-5).
9. Belenkov Yu N, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2011; 12, 2: 63-8. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность 2011; 12, 2: 63-8).
10. Belenkov Yu N, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The etiological reasons for the formation of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2011; 12, 6: 333-8. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Этиологические причины формирования ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011; 12, 6: 333-8).
11. Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, et al. The epidemiological program ЕНРОНА-HSN: Decompensation of chronic heart failure in clinical practice (ЕНРОНА-HSN). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2016, in print. Russian (Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал сердечная недостаточность. 2016, в печати).
12. The population of the Russian Federation by cities, urban settlements and districts as at 1 January 1999, М., Goskomstat Rossii, 1999, p. 10. Russian (Численность населения Российской Федерации по городам, поселкам городского типа и районам на 1 января 1999 г., М., Госкомстат России, 1999, с. 10).
13. The Department of economic and social Affairs of the United Nations. The population division. 2015 Revision of World Population Prospects. www.Statdata.ru. Russian (Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН. Отдел народонаселения. 2015 Revision of World Population Prospects. www.Statdata.ru).
14. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The modern image of the patient with CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2011; 12, 5: 255-9. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Современный образ пациента с ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011; 12, 5: 255-9).
15. Fomin IV, Polyakov DS. B-blockers yesterday, today, tomorrow: will they be able to stay in the group of essential medicines? *Sistemnye gipertenzii*. 2011; 2: 36-42. Russian (Фомин И.В., Поляков Д.С. В-адреноблокаторы вчера, сегодня, завтра: смогут ли они остаться в группе основных лекарственных средств? Системные гипертензии. 2011; 2: 36-42).

НАДЕЖНОСТЬ И ДИСКРИМИНАНТНАЯ ВАЛИДНОСТЬ РОССИЙСКОЙ ВЕРСИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ СПОСОБНОСТИ К САМОПОМОЩИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Лопатин Ю. М.^{1,2}, Гребенникова А. А.^{1,2}, Беграмбекова Ю. Л.³

Цель. Оценка надежности и дискриминантной валидности Российской версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью (СН).

Материал и методы. Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с СН была переведена на русский язык согласно модели Брислина тремя независимыми переводчиками. После обсуждения членами рабочей группы, профессиональный переводчик осуществил обратный перевод на английский язык, который был одобрен автором шкалы. Далее в исследование включили 95 пациентов с хронической СН (ХСН) различной этиологии, которые ответили на вопросы при поступлении и выписке из кардиологических отделений. Коэффициент Альфа Кронбаха (α -Кронбаха) использовался для анализа внутренней согласованности характеристик шкалы. Также оценивалась дискриминантная валидность шкалы.

Результаты. Обучение пациентов с ХСН обеспечило снижение средней суммы баллов с $27,7 \pm 6,6$ при поступлении до $15,8 \pm 4,5$ к моменту выписки из стационара. Коэффициент внутренней согласованности Альфа Кронбаха Российской версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с СН составил 0,826. Отсутствие достоверной связи общей суммы баллов шкалы Канзасского опросника больных с кардиомиопатией и Миннесотского опросника качества жизни больных с СН подтвердило дискриминантную валидность Российской версии Европейской шкалы.

Заключение. Российская версия Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с СН является легким и удобным инструментом, который может оказаться полезным, как при проведении клинических исследований, так и в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью.

¹ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград; ²ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград; ³Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Лопатин Ю. М.* — зав. кафедрой кардиологии, зав. отделением, Гребенникова А. А. — аспирант кафедры кардиологии, врач-кардиолог, Беграмбекова Ю. Л. — врач-методист отдела координации научных и образовательных программ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lopatin@vlpst.ru

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, EHFSBS — European Heart Failure Self-Care Behavior Scale, EHFSBS_9 — European Heart Failure Self-Care Behavior Scale_9, ШОСН_9 — Российская версия Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью, α -Кронбаха — альфа Кронбаха.

Рукопись получена 01.07.2016
Рецензия получена 05.07.2016
Принята к публикации 12.07.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 14–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-14-19>

RELIABILITY AND DISCRIMINANT VALIDITY OF THE RUSSIAN VERSION OF EUROPEAN SELF-CARE BEHAVIOUR SCALE IN CHRONIC HEART FAILURE

Lopatin Yu. M.^{1,2}, Grebennikova A. A.^{1,2}, Begrambekova Yu. L.³

Aim. To assess reliability and discriminant validity of the Russian version of European Scale of Self-care in patients with heart failure (HF).

Material and methods. European Scale of self-help assessment in CHF was translated in Russian according to Brislin model by three not related translators. After discussion by the workgroup members, professional translator retranslated back it to English, and the result was agreed with the author of the score. Then, 95 patients were included with chronic HF (CHF) of various etiology, who responded the questions at admittance and discharge from cardiological departments. Cronbach alpha was used for analysis of intrinsic consistency of the score. Also discriminant validity was evaluated.

Results. Education of CHF patients led to decrease of the whole points summ from $27,7 \pm 6,6$ at admittance to $15,8 \pm 4,5$ by discharge event. Coefficient of intrinsic consistency Cronbach alpha of the Russian version of European Scale was 0,826. Absence of significant relation of total points summ from Kansas questionnaire for

cardiomyopathy patients and Minnesota questionnaire of life quality in HF proved discriminant validity of the Russian version.

Conclusion. Russian version of European Scale of Self-help for patients with HF is easy to use and convenient instrument, which might be helpful for clinical trials as for clinical practice.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 14–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-14-19>

Key words: heart failure, European Scale for Self-help assessment in heart failure.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Volgograd Regional Clinical Cardiological Center, Volgograd; ³Medical Scientific-Educational Center of MSU n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как одна из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире, представляет собой огромную финансовую нагрузку на систему здравоохранения любой страны. Распространенность ХСН продолжает расти,

только в Российской Федерации она составляет 7% случаев (7,9 млн человек), и характеризуется достоверно более высокой годичной летальностью, чем в целом в популяции, а также является основной причиной госпитализаций больных сердечно-сосудис-

тыми заболеваниями [1]. При этом, госпитализации пациентов по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН) рассматриваются в качестве одного из наиболее мощных независимых факторов риска смерти среди больных с ХСН [2]. Более того, высокий риск смерти и повторных госпитализаций в пределах недель или месяцев после выписки потребовал введения такого понятия, как “уязвимая фаза”, которое, в свою очередь, диктует необходимость применения комплексных стратегий ведения пациентов, как на госпитальном этапе, так и после выписки пациентов с СН [3, 4].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН 2016г [5], целью терапии СН является обеспечение, так называемой, “бесшовной” системы помощи, охватывающей как само общество, так и больницы, чтобы наблюдение каждого пациента было оптимальным с самого начала до конца его путешествия по системе здравоохранения. Согласно этим рекомендациям фундаментальным условием реализации поставленной цели является применение междисциплинарных программ ведения пациентов с СН, направленных на образование пациента, оптимизацию медикаментозного и электрофизиологических методов лечения, психологическую поддержку и улучшение доступности медицинской помощи. Показано, что реализация вышеупомянутых стратегий обеспечивает снижение смертности и госпитализации больных с СН после выписки из стационара [6, 7].

В последние годы пришло понимание того, что крайне важно донести до пациентов с ХСН необходимость проведения ежедневного мониторинга и самоконтроля за симптомами заболевания. Больные с ХСН, которые активно сотрудничают с врачами по вопросам самоконтроля, демонстрируют не только активное участие в собственном лечении, но и улучшение качества жизни, выживаемости и снижение частоты повторных госпитализаций. Для оценки способности пациентов с ХСН к самопомощи была предложена Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с СН (European Heart Failure Self-Care Behavior Scale, EHFSBS). Первая версия шкалы опубликована Jaarsma T, et al. в 2003г [8]. До недавнего времени в Российской Федерации отсутствовали подходы для оценки способности к самопомощи пациентов с ХСН. С другой стороны, необходимость такой оценки диктуют Российские рекомендации по ведению больных с ХСН [1], поскольку они придают большое значение обучению и проведению мониторинга данной категории пациентов.

Целью нашего исследования стала оценка надежности и дискриминантной валидности Российской версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с СН (ШОССН₉).

Материал и методы

Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с СН (European Heart Failure Self-Care Behavior Scale₉, EHFSBS₉) включает в себя 9 пунктов, касающихся различных вопросов самоконтроля: соблюдение режима, определенного уровня физической активности, наблюдение за прогрессированием симптомов заболевания (табл. 1). Ответы составляют шкалу с диапазоном от “полностью согласен” — (1), (2) — “почти согласен”, (3) — “скорее согласен, чем не согласен”, (4) — “скорее не согласен, чем согласен”, до “полностью не согласен” — (5). Общая сумма подсчитывается путем суммирования баллов каждого пункта и ранжируется от 9 до 45. Чем меньше сумма баллов, тем лучше способность к самопомощи.

Перевод EHFSBS₉ на русский язык. EHFSBS₉ была переведена на русский язык согласно модели Брислина тремя независимыми переводчиками (2 кардиологами, свободно владеющих английским языком и одним профессиональным переводчиком без медицинского образования). После этого три варианта перевода обсуждались членами рабочей группы¹, по каждому пункту шкалы проводилось голосование. Затем профессиональный переводчик, который не видел шкалу ранее, сделал обратный перевод на английский язык. Обратный перевод был одобрен автором шкалы профессором T. Jaarsma. Оригинальная (EHFSBS₉) и Российская версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с СН (ШОССН₉) приведены в таблице 2.

Пациенты. В исследование включены 95 пациентов с ХСН различной этиологии, находившихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях Волгоградского областного кардиологического центра в период с мая 2014 по сентябрь 2015г. Критериями исключения из исследования явились: возраст менее 18 лет, впервые выставленный диагноз СН, невозможность чтения и понимания русского языка, дезориентация в месте, времени, местоположении и собственной личности.

В день поступления пациентам раздавался опросник ШОССН₉, с просьбой ответить на обозначенные вопросы. При поступлении больные также отвечали на вопросы Канзасского опросника больных с кардиомиопатией и Миннесотского опросника качества жизни больных с СН [9, 10]. Ведение больных осуществлялось в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [1]. В течение госпитализации (в среднем около 10 дней), с пациентами проводились структурирован-

¹ Члены рабочей группы по переводу Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с СН (EHFSBS₉) на русский язык: Бегамбекова Ю. Л. (Москва), Воронина Н. В. (Пермь), Гребеникова А. В. (Волгоград), Дупляков Д. В. (Самара), Лелявина Т. А. (Санкт-Петербург), Макеева Е. Р. (Ульяновск), Петчина И. В. (Архангельск), Селютин М. В. (Воронеж), Смирнов Е. А. (Рязань), Шлосберг Ж. А. (Санкт-Петербург).

Таблица 1

Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с СН

Утверждение	Полностью согласен				Совершенно не согласен
1. Я взвешиваюсь каждый день.	1	2	3	4	5
2. Если моя одышка усиливается, я обращаюсь к доктору или медсестре.	1	2	3	4	5
3. Если у меня усиливаются отеки ступней/ног, я связываюсь с врачом или медсестрой.	1	2	3	4	5
4. Если мой вес увеличивается более чем на 2 кг в неделю, я обращаюсь к врачу или медсестре.	1	2	3	4	5
5. Я ограничиваю количество выпиваемой жидкости (не более 1,5-2 л/сутки).	1	2	3	4	5
6. Если я испытываю повышенную утомляемость, я сообщаю об этом своему врачу или медсестре.	1	2	3	4	5
7. Я соблюдаю диету с низким содержанием соли.	1	2	3	4	5
8. Я принимаю лекарства так, как мне назначено.	1	2	3	4	5
9. Я поддерживаю рекомендованный уровень физической активности.	1	2	3	4	5

Таблица 2

Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с СН:
оригинальная версия и Российская версия шкалы

Оригинальная версия шкалы (EHFScBS_9)	Российская версия шкалы (ШОССН_9)
1. I weigh myself every day.	1. Я взвешиваюсь каждый день.
2. If my shortness of breath increases I contact my doctor or nurse.	2. Если моя одышка усиливается, я обращаюсь к доктору или медсестре.
3. If my feet/legs become more swollen than usual I contact my doctor or nurse.	3. Если у меня усиливаются отеки ступней/ног, я связываюсь с врачом или медсестрой.
4. If I gain 2 kilo in one week I contact my doctor or nurse.	4. Если мой вес увеличивается более чем на 2 кг в неделю, я обращаюсь к врачу или медсестре.
5. I limit the amount of fluids I drink (not more than 1½-2 l/day).	5. Я ограничиваю количество выпиваемой жидкости (не более 1½-2 л/день).
6. If I experience increased fatigue I contact my doctor or nurse.	6. Если я испытываю повышенную утомляемость, я обращаюсь к своему врачу или медсестре.
7. I eat a low salt diet.	7. Я соблюдаю диету с низким содержанием соли.
8. I take my medication as prescribed.	8. Я принимаю лекарства так, как мне назначено.
9. I exercise regularly.	9. Я поддерживаю рекомендованный уровень физической активности.

ные занятия, в которых освещалась общая информация о ХСН, симптомы заболевания, принципы самоконтроля, диета, медикаментозная терапия и физические нагрузки при ХСН. Все больные получали обучающие материалы по самоконтролю, разработанные Обществом специалистов по СН Российской Федерации. В конце госпитализации, пациентам вновь предлагалось ответить на предложенные вопросы.

На проведение исследования было получено разрешение регионального этического комитета. До включения в исследование у всех пациентов с ХСН было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ. Результаты были проанализированы с помощью программы Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Проверка на нормальное распределение проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Коэффициент альфа Кронбаха (α -Кронбаха) использовался для анализа внутренней согласованности характеристик ШОССН_9. Дискриминантная

валидность ШОССН_9 оценивалась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена между общими суммами баллов, полученных при использовании ШОССН_9, Канзасского опросника больных с кардиомиопатией и Миннесотского опросника качества жизни больных с СН.

Результаты

Исходные характеристики пациентов с ХСН, принимавших участие в исследовании, представлены в таблице 3. В исследовании участвовало 95 пациентов с ХСН в возрасте от 24 до 80 лет — 35 (36,8%) женщин и 60 (63,2%) мужчин. В этиологии ХСН преобладала ИБС (61% пациентов), преобладающее большинство больных имели III-IV функциональный класс ХСН по классификации NYHA. Фракция выброса левого желудочка в целом составила $28,06 \pm 8,0\%$. Частота назначения основных классов препаратов, предназначенных для лечения ХСН, колебалась от 93,6 до 100%.

В таблице 4 приведены средние значения баллов со стандартными отклонениями по каждому вопросу

ШОССН_9. При поступлении наименьшие значения баллов, отражающие лучшую способность к самопомощи, были получены по вопросу 8 (прием лекарств) — $2,09 \pm 1,01$ и вопросу 9 (уровень физической активности) — $2,22 \pm 0,9$. С другой стороны, наиболее высокие значения баллов, свидетельствующие о низкой способности к самопомощи, отмечены по вопросу 1 (контроль массы тела) — $4,4 \pm 0,74$. На момент поступления средний балл, в общем, составил $27,7 \pm 6,6$, в то время как при выписке пациентов с ХСН он был уже равен $15,8 \pm 4,5$. В целом, по каждому вопросу при выписке отмечалось повышение приверженности к самопомощи, однако, наибольшее улучшение наблюдается по вопросу 3 (контакт с медицинскими работниками после усиления отеков) и вопросу 4 (обращение к медицинским работникам при увеличении массы тела), на 53% и 56%, соответственно.

Коэффициент внутренней согласованности α -Кронбаха ШОССН_9 по нашим расчетам составил 0,826. Подробные психометрические характеристики шкалы ШОССН_9 приведены в таблице 5. Коэффициент α -Кронбаха при удалении пункта варьировал от 0,791 до 0,835.

Общая сумма баллов, полученная при заполнении пациентами Канзасского опросника больных с кардиомиопатией и Миннесотского опросника качества жизни больных с СН, составила, соответственно, $96,7 \pm 0,7$ и $61,6 \pm 1,4$. При анализе дискриминационной валидности ШОССН_9 было установлено, что коэффициент ранговой корреляции Спирмена равнялся -0,074 и -0,008, для первого и второго опросников, соответственно, демонстрируя наличие между ними слабой недостоверной связи ($p < 0,05$).

Обсуждение

Всемирная организация здравоохранения определяет самопомощь как “способность отдельных лиц, семей и сообщества укреплять здоровье, предупре-

ждать заболевания и восстанавливать здоровье с поддержкой медицинских работников и без таковой”. Для больных с ХСН развитие навыков к самопомощи приобретает принципиальное значение [1, 5]. Действительно, повышение знаний пациентов с ХСН о природе их болезни, обучение тактике поведения при изменении клинической картины заболевания, своевременности контакта с медицинскими работниками, предоставление персональной информации о немедикаментозных и медикаментозных методах лечения обеспечивает более благоприятное течение

Таблица 3

Демографические и клинические характеристики пациентов с ХСН, включенных в исследование

Характеристики	
Возраст (M $\pm$ SD), годы	58,4 $\pm$ 12,2
Пол:	
Женщины	n=35
Мужчины	n=60
Этиология ХСН:	
ИБС	n=58
Артериальная гипертония	n=12
Приобретенные пороки сердца	n=8
Дилатационная кардиомиопатия	n=15
Тромбоэмболия легочной артерии	n=2
ФК по NYHA	
II ФК	n=30
III ФК	n=60
IV ФК	n=10
ФВ ЛЖ (M $\pm$ SD), %	28,06 $\pm$ 8,0, %
Медикаментозная терапия, n (%):	
иАПФ/БРА	90 (94,7%)
Бета-блокаторы	89 (93,6%)
АМКР	90 (94,7%)
Диуретики	95 (100%)

Примечание: M $\pm$ SD — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, ФК по NYHA — функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 4

Средние значения баллов по каждому вопросу ШОССН_9

Вопрос	При поступлении в отделение (M $\pm$ SD)	При выписке из отделения (M $\pm$ SD)
1. Я взвешиваюсь каждый день.	4,4 $\pm$ 0,74	2,63 $\pm$ 1,12
2. Если моя одышка усиливается, я обращаюсь к доктору или медсестре.	2,93 $\pm$ 1,28	1,66 $\pm$ 0,69
3. Если у меня усиливаются отеки ступней/ног, я связываюсь с врачом или медсестре.	2,84 $\pm$ 1,24	1,42 $\pm$ 0,55
4. Если мой вес увеличивается более чем на 2 кг в неделю, я обращаюсь к врачу или медсестре.	3,26 $\pm$ 1,25	1,43 $\pm$ 0,59
5. Я ограничиваю количество выпиваемой жидкости (не более 1/2-2 л/день).	3,46 $\pm$ 1,2	1,74 $\pm$ 0,74
6. Если я испытываю повышенную утомляемость, я обращаюсь к своему врачу или медсестре.	3,24 $\pm$ 1,28	2,28 $\pm$ 0,74
7. Я соблюдаю диету с низким содержанием соли.	3,28 $\pm$ 1,24	1,95 $\pm$ 0,76
8. Я принимаю лекарства так, как мне назначено.	2,09 $\pm$ 1,01	1,26 $\pm$ 0,46
9. Я поддерживаю рекомендованный уровень физической активности.	2,22 $\pm$ 0,9	1,38 $\pm$ 0,53
В общем	27,7 $\pm$ 6,6	15,8 $\pm$ 4,5

Примечание: M $\pm$ SD — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Таблица 5

Психометрические характеристики ШОСН_9

Вопрос	Среднее шкалы при удалении пункта	Дисперсия шкалы при удалении пункта	Общая корреляция коррелированных пунктов	Квадрат коэффициента множественной корреляции	α -Кронбаха при удалении пункта
1	23,3474	41,740	0,226	0,223	0,835
2	24,8105	33,028	0,663	0,650	0,791
3	24,9053	34,044	0,615	0,628	0,798
4	24,4842	34,720	0,558	0,520	0,805
5	24,2842	36,291	0,462	0,423	0,817
6	24,5053	35,848	0,454	0,275	0,819
7	24,4632	34,379	0,587	0,476	0,802
8	25,6526	36,484	0,571	0,545	0,805
9	25,5263	36,699	0,639	0,630	0,800

заболевания, включая снижение частоты повторных госпитализаций и риска смерти у данной категории больных. Убедительным подтверждением значимости такого подхода стали результаты рандомизированного проспективного, многоцентрового (32 центра в 21 регионе Российской Федерации) исследования ШАНС, продемонстрировавшего эффективность обучения и активного наблюдения за пациентами с ХСН в отношении снижения риска смерти по всем причинам (8,3% в группе воздействия против 13% в группе контроля, $p < 0,04$) и количества госпитализаций в связи с обострением ХСН (186 в группе воздействия против 323 в группе контроля, $p < 0,001$) [11].

Естественно, что для объективной оценки способности больных с ХСН к самопомощи потребовался простой и доступный инструмент, которым стала ENFScBS. Первая версия шкалы была разработана Jaarsma T, et al. [8], опросник включал в себя 20 пунктов, ответы имели дихотомическую структуру. Опросник прошел психометрическое тестирование на 197 пациентах с ХСН, проживающих в Голландии, при этом коэффициент внутренней согласованности α -Кронбаха составил менее 0,7. Как известно, значения коэффициента α -Кронбаха показывают внутреннюю согласованность характеристик, описывающих один объект, но он не является показателем гомогенности объекта. При этом, чем выше значения данного показателя, тем более надежным представляется анализируемый тест. Считается, что значения коэффициента α -Кронбаха $\geq 0,90$ рассматриваются как оптимальные, $\geq 0,80$ как хорошие, $\geq 0,70$ как достаточные и $\geq 0,60$ как сомнительные. Поэтому авторами шкалы было принято решение об уменьшении количества вопросов с 20 до 12, а также изменена структура ответов, включено 5 градаций — от полностью «согласен» до «полностью не согласен» (шкала Лайкерта). Тестирование шкалы было выполнено на 442 пациентах с ХСН — жителях Голландии, Италии и Швеции, коэффициент α -Кронбаха варьировал от 0,69 до 0,93, будучи равным в целом 0,81. В последующем шкала ENFScBS была переведена на национальные языки и адаптирована во многих странах мира с колеба-

ниями значений коэффициента внутренней согласованности α -Кронбаха от 0,69 до 0,82. Позже Jaarsma T, et al. [12] осуществили пересмотр шкалы ENFScBS, сократив количество вопросов с 12 до 9 (ENFScBS_9). Эта версия шкалы была протестирована в 6 Европейских странах на 2592 больных с ХСН. Значение коэффициента α -Кронбаха составило 0,85 (от 0,68 до 0,87 в зависимости от страны — участницы исследования).

В основу ШОСН_9 была положена шкала ENFScBS, содержащая 9 вопросов [12]. Проведенный психометрический анализ показал, что она имеет хороший уровень достоверности (коэффициент α -Кронбаха составил 0,826). На момент поступления в кардиологическое отделение больные с ХСН продемонстрировали среднюю способность к самопомощи, которая улучшалась по мере проведения с ними обучающих занятий. В нашем исследовании повторная оценка способности пациентов к самопомощи осуществлялась через короткий промежуток времени, определяемый сроками пребывания больного в стационаре. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования оценки способности российских пациентов с ХСН к самопомощи в более отдаленной перспективе.

По мнению Lambrinou E, et al. [13] психометрические характеристики ENFScBS могут колебаться в зависимости от популяции и культуры больных с СН. Поэтому оценка влияния уровня образования, а также других демографических и клинических характеристик на психометрические параметры шкалы ENFScBS должна стать предметом дальнейших исследований. Вместе с тем, все авторы рассматривают ENFScBS как надежный и валидный инструмент, который может использоваться как в клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики.

При анализе дискриминационной валидности ШОСН_9, как и ожидалось, не было получено достоверной корреляционной связи между общей суммой баллов ШОСН_9 и суммой баллов, полученных при заполнении пациентами Канзасского опросника боль-

ных с кардиомиопатией и Миннесотского опросника качества жизни больных с СН. Отсутствие такой связи представляется вполне закономерным, поскольку анализируемая шкала и опросники измеряют различные конструкции самооценки здоровья и качества жизни. В свою очередь, эти данные демонстрируют дискриминационную валидность ШОССН_9.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает надежность и дискриминационную

валидность ШОССН_9. По нашему мнению, применение данной шкалы окажется полезным не только в клинических исследованиях у больных с ХСН, но и позволит оценить способность пациентов к самопомощи в различных клинических ситуациях, в том числе при проведении телемониторинга, контактов по телефону и оценки эффективности проводимых обучающих занятий.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного заказа на 2016г.

Литература

1. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines OSSN, RCS and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Journal Heart failure 2013; 14: 1-91. Russian (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14: 1-91).
2. Ross JS, Chen J, Lin Z, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. Circ. Heart Fail. 2010; 3: 97-103.
3. Krumholz HM. Post-hospital Syndrome — An acquired, Transient Condition of Generalized Risk. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 2.
4. Marti NC, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Timing and duration of interventions in clinical trials for patients with hospitalized heart failure. Circ. Heart Fail. 2013; 6: 1095-101.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, Eur J Heart Fail. 2016 May 20. doi: 10.1002/ehf.592.
6. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44: 810-9.
7. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann. Intern. Med. 2014; 160: 774-84.
8. Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, et al. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behavior Scale. Eur. J. Heart Fail. 2003; 5: 363-70.
9. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 1245-55.
10. Rector TS, Francis GS, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 1: patient perceived dysfunction and its poor correlation with maximal exercise tests. Heart Fail. 1987; 10: 192-6.
11. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Danielyan MO, et al. What questions are asked and what questions can answer research on medical treatment of patients with heart failure. The research lessons the CHANCE Journal Heart failure 2014; 15: 301-12. Russian (Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Даниелян М.О. и соавт. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по медикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014; 15: 301-12).
12. Jaarsma T, Stromberg A, Martensson J, et al. The European Heart Failure Self-Care Behavior Scale revised into nine-item scale. A reliable and valid instrument. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 99-105.
13. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnissos D, et al. The Greek version of the 9-item European heart failure self-care behaviour scale: A multidimensional or a uni-dimensional scale? Heart & Lung 2014; 43: 494-9.

СЕГМЕНТАРНЫЙ АНАЛИЗ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМИ ОЧАГОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

Швец Д. А.¹, Поветкин С. В.²

Цель. Сравнение диагностических возможностей тканевого доплера (TDI) и speckle tracking (отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения, ST) в выявлении сегментарной диастолической дисфункции при постинфарктных очаговых изменениях миокарда (ПОИМ) ЛЖ.

Материал и методы. Исследовано 137 пациентов с ИБС. При анализе TDI и ST изучались пики раннего и позднего диастолических наполнений ЛЖ. Оценка транзитных параметров диастолической функции проводилась по общепринятым критериям.

Результаты. Исследование показало, что у лиц с ПОИМ нет достоверного отличия по большинству параметров транзитного потока крови и TDI. Изучение strain rate деформации миокарда и ST позволило установить преимущественное снижение пика позднего наполнения, что является одним из признаков сегментарной диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ПОИМ.

Заключение. TDI и ST позволяют выявить скрытые нарушения диастолического расслабления ЛЖ у больных с ПОИМ при отсутствии критериев диастолической дисфункции по данным ТМПК.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-20-25>

Ключевые слова: диастолическая дисфункция левого желудочка, speckle tracking, постинфарктные очаговые изменения миокарда левого желудочка.

¹БУЗ Орловской области, Областная клиническая больница, Орёл; ²Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

Швец Д. А.* — врач-кардиолог отделения кардиологии 1 с ПРИТ, Поветкин С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии.

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

ДЭхоКГ — доплерэхокардиография, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКДОЛЖ — индекс конечного диастолического объема левого желудочка, ИЛП — индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ПОИМ — постинфарктные очаговые изменения миокарда, СИ — систолический индекс, ТПМК — транзитный поток крови, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ST — speckle tracking (отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения), TDI — tissue doppler imaging (тканевой доплер).

Рукопись получена 07.08.2015

Рецензия получена 17.09.2015

Принята к публикации 24.09.2016

SEGMENTAL ANALYSIS OF DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN MYOCARDIAL POSTINFARCTION FOCAL CHANGES

Shvets D. A.¹, Povetkin S. V.²

Aim. Comparison of diagnostical abilities of tissue Doppler (TD) and speckle tracking (ST) for assessment of segmental diastolic dysfunction in postinfarction focal changes of myocardium (PIFC) of LV.

Material and methods. Totally, 137 CHD patients studied. In analysis of TD and ST we assessed peaks of early and delayed transmitral LV fillings. Assessment of transmitral parameters of diastolic dysfunction was done with common approach.

Results. The study showed that in PIFC persons there is no significant differences by most of transmitral flow parameters and TD. Strain rate assessment of myocardial deformation and ST led to conclusion on mostly delayed filling peak decrease, which is one of the signs of segmental diastolic dysfunction of the LV in PIFC.

Conclusion. TD and ST make it to reveal covert disorders of diastolic LV relaxation in PIFC patients with absence of diastolic dysfunction criteria by TMBF.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-20-25>

Keywords: diastolic dysfunction of the left ventricle, speckle tracking, postinfarction focal changes of left ventricle myocardium.

¹BHI of Orlovskaya Region, Regional Clinical Hospital, Orel; ²Kursk State Medical University of the Ministry of Health, Kursk, Russia.

Нарушение диастолической функции является одним из проявлений дисфункции миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно современным представлениям нарушение функции расслабления влияет на прогноз больных и развивается одновременно со снижением сократимости левого желудочка (ЛЖ) [1]. Известно, что диастолическая функция — это результат сочетания процессов активного расслабления и пассивного наполнения ЛЖ [2]. Общепринятая диагностика диастолической дисфункции проводится по показателям транзитного потока крови (ТМПК) и кровотока в лёгочных венах [1]. На кровоток через митральный клапан, помимо эластических свойств миокарда и сократимости левого предсердия (ЛП), влияет частота сердечных сокращений и уровень

преднагрузки ЛЖ. Поэтому значения транзитных пиков очень вариабельны, что затрудняет диагностику диастолической дисфункции. Наряду с глобальной диастолической функцией существует и сегментарная функция расслабления, оценка которой стала возможной благодаря внедрению новых технологий тканевого доплера (TDI) и speckle tracking (ST). Клиническое значение всего разнообразия показателей TDI и ST при оценке диастолической дисфункции дискутируется.

Целью исследования является сравнительная оценка диагностических возможностей TDI и ST в верификации сегментарной диастолической дисфункции ЛЖ у больных с постинфарктными очаговыми изменениями миокарда (ПОИМ).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Группы	Пол, n	Средний возраст, лет	Число больных с артериальной гипертензией, %	Число больных с диастолической дисфункцией (%), n		
				Не выявлена	1 тип	2 тип
1	М-47 (68%) Ж-22 (32%)	59,9±1,7	92	(56) 81	(9) 13	(4) 6
2	М-24 (68%) Ж-11 (32%)	57,9±1,9	86	(24) 68	(4) 11	(7) 21*
3	М-31 (94%) Ж-2 (6%)	57,1±2,1	76	(19) 57	(8) 24	(6) 19

Примечание: М-мужчины, Ж-женщины. Достоверность различий по сравнению с 1 группой * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Нозологическая характеристика больных

Группы/ Нозологии	Острый ИМ		Прогрессирующая стенокардия, % (ПИКС, чел.)	Стабильная стенокардия, % (ПИКС, чел.)
	Q-ИМ, %	не Q-ИМ, %		
1	0	0	64 (0)	36 (0)
2	43	28	3 (Q-0; не Q-3)	26 (Q-26; не Q-0)
3	43	18	6 (Q-3; не Q-3)	33 (Q-15; не Q-18)

Сокращение: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Материал и методы

В исследование было включено 137 пациентов с ИБС. Больные разделены на 3 группы в зависимости от наличия и локализации ПОИМ (табл. 1). 1 группа — пациенты без ПОИМ ($n=69$); 2 группа — лица с локализацией ПОИМ в передней стенке ЛЖ ($n=35$); 3 группа — больные с локализацией ПОИМ в задней стенке ЛЖ ($n=33$). Пациенты с сочетанными ПОИМ передней и задней локализации в исследование не включались.

Выделенные группы были сопоставимы по основным характеристикам за исключением гендерных особенностей: в третьей группе, по сравнению с первой и второй, преобладали пациенты мужского пола ($p < 0,01$). При ПОИМ передней локализации выявлено больше пациентов с диастолической дисфункцией 2 типа ($p < 0,05$). В целом отсутствие диастолической дисфункции имело место у 99 пациентов (72%), больные с диастолической дисфункцией распределились следующим образом: 1 тип у 21 лица (15%) и 2 тип имели 17 пациентов (13%).

Нозологический анализ (табл. 2) показал, что большинство больных с ПОИМ представлено острым инфарктом миокарда.

Количество ПОИМ во 2 и 3 группах было сопоставимо: Q — во второй группе 69%, в третьей группе — 61%, не Q — 31% и 39%, соответственно.

При поступлении больных в стационар проводился сбор анамнестических данных, общезыскальные исследования. Допплер-эхокардиография (ДЭхоКГ) выполнялась, в среднем, на 8 день госпитализации на сканере Philips iE33. Наличие ПОИМ верифицировали при наличии эхокардиографических критериев

гипокинеза, акинеза или дискинеза на уровне базального, среднего и верхушечного сегментов.

Диастолическая функция оценивалась по ТМПК [1; 2]. Измерялись параметры раннего (время изоволюметрического расслабления (IVRT), скорость E, объёмная скорость кровотока (VTIE), время замедления пика E (DTE)) и позднего (скорость и продолжительность A, VTIA) наполнения ЛЖ, рассчитывалась фракция предсердного наполнения ($\text{ФПН} = A_i / (E_i + A_i) \cdot 100\%$). В апикальной позиции лоцировался кровоток в верхней правой лёгочной вене; измерялись скорости систолической (S), диастолической (D) волн, длительность и скорость ретроградного (a) потока, соотношение A ТМПК и a лёгочных вен (A/a). Типы диастолической дисфункции выделяли согласно принятым критериям [1].

С целью оценки сегментарной диастолической функции применялись режимы TDI и ST. Для получения двухмерного strain в режиме ST записывалась кинопетля в течение 3 циклов ЭКГ в серошкальном изображении (2D режим). Частота смены кадров варьировала от 50 до 80 в минуту [3]. Полученные изображения архивировались на CD. Off-line пакетом программ QLAB 7.1 (Philips) осуществлялась обработка полученных данных. Все изображения плохого качества, с дрейфом кривых выбраковывались. ST записан у всех пациентов в апикальной позиции. Исследовались сегменты стенок с наилучшим качеством визуализации: переднеперегородочная (ПП) стенка ЛЖ (стЛЖ) и задняя (З) стЛЖ.

Среди показателей TDI выделялись: скорости движения (PW) фиброзного кольца митрального клапана, базального и среднего сегментов ПП стЛЖ и ЗстЛЖ

(Em и Am), деформация миокарда (V_e, V_a, SRe (strain rate), SRA). Режим ST позволял определить SRe и SRA.

Статистический анализ проводили при помощи программы STATISTIKA v6.0. Для статистической оценки полученных данных использовали методы параметрической статистики. При определении значимости различия между средними величинами использовался критерий значимости Стьюдента

(с поправкой Бонферрони для исключения ошибки, связанной с множественным сравнением). С целью оценки влияния фактора на исследуемый признак проводили однофакторный дисперсионный анализ (определялся F-критерий). Корреляционный анализ осуществляли при помощи метода Пирсона (r). Данные в таблицах представлены в виде (M±SD).

Результаты и обсуждение

При сравнении групп не было выявлено различий по величине ЛП и систолического индекса у пациентов с ПОИМ. Увеличение массы миокарда, расширение ЛЖ и снижение его глобальной сократимости характерно в равной степени для больных с ПОИМ передней и задней локализации (табл. 3).

Несмотря на достоверное увеличение иММЛЖ при ПОИМ, в исследуемых группах не найдено существенных отличий показателей глобальной диастолической функции ЛЖ по потокам через митральный клапан и в лёгочных венах (табл. 4).

Как установлено выше (табл. 1), пациенты с диастолической дисфункцией встречаются в 28% случаев. При этом преобладание по числу лиц с диастолической дисфункцией между группами минимально. Последним обстоятельством и разнонаправленным характером изменений ТМПК при прогрессирующей дисфункции (псевдонормализация показателей) можно объяснить отсутствие межгрупповых отличий трансмитральных параметров.

Локальная диастолическая функция является одним из важнейших механизмов формирования глобальной релаксации. Как известно, сегментарный анализ диастолической функции лишён влияния преднагрузки и частоты сердечных сокращений (ЧСС), поэтому можно предполагать выявление более надёжных показателей диагностики дисфункции миокарда при ПОИМ [2, 4].

Оценивая влияние ПОИМ различной локализации на диастолические показатели TDI и ST удалось установить наиболее значимые из них (табл. 5).

Наибольшее влияние ПОИМ выявлено на показатели позднего диастолического наполнения при оценке деформации миокарда (strain rate). В тех же сегментах,

Таблица 3

Показатели доплерэхокардиографии
в зависимости от локализации ПОИМ

Показатель/Группа	1	2	3
иЛП, мл/м ²	32,5±1,36	34,7±2,27	37,5±1,55
иММЛЖ, г/м ²	88,4±2,1	107,6±3,9*	106,7±3,9*
иКДОЛЖ, мл/м ²	46,6±1,3	58,4±2,8*	63,0±3,3*
СИ, л/мин*м ²	2,2±0,06	2,2±0,08	2,4±0,12
ФВ, %	67,2±0,95	60,4±1,6*	58,0±1,8*

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1 группой * — p<0,001.

Сокращения: иЛП — индекс объёма левого предсердия, иММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, иКДОЛЖ — индекс конечного диастолического объёма ЛЖ, СИ — систолический индекс, ФВ — фракция выброса ЛЖ.

Таблица 4

Показатели глобальной диастолической функции ЛЖ
у больных исследуемых групп

Показатель/Группа	1	2	3
E, см/с	59,4±1,9	62,2±3,4	63,0±3,4
A, см/с	73,4±1,9	70,6±2,5	72,8±2,9
E/A, ед.	0,84±0,03	0,92±0,07	0,92±0,08
DTE, мс	157,1±4,2	141,2±5,5	161,2±6,8
IVRT, мс	95,6±1,9	103,1±3,0	100,2±2,7
ФПН, %	42,4±0,91	40,6±1,3	40,6±1,7
S, см/с	66,5±2,0	56,4±2,1**	59,5±2,5
D, см/с	46,8±1,7	44,1±2,5	46,0±2,9
S/D, ед.	1,48±0,06	1,37±0,08	1,41±0,09
Скорость волны а, см/с	33,5±1,56	29,9±1,5	30,2±1,3
Длительность волны а, мс	107,8±1,1	108,6±1,7	111,2±1,5
A/a, ед	1,15±0,02	1,14±0,03	1,06±0,02*

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1 группой * — p<0,05, ** — p<0,01.

Таблица 5

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния ПОИМ
на показатели сегментарной диастолической функции ЛЖ

Стенка/Сегменты/ Показатель	TDI								ST		
	PW				Деформация миокарда						
	Фиброзное кольцо Мкл		Скорость сегментов		Скорость сегментов		Strain rate		Strain rate		
	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	
передне-перегород.	базальный	2,5	7,1*	2,1	9,9***	0,2	6,5*	0,89	0,2	1,8	0,08
	средний			0,4	5,4*	0,4	2,1	11,1**	27,8***	4,6*	20,9***
задняя	базальный	1,4	4,4*	0,9	3,3*	0,07	1,0	2,8	11,5**	4,9*	9,3**
	средний			0,7	1,4	0,7	0,2	0,9	0,6	0,08	11,0**

Примечание: F-критерий, достоверность влияния ПОИМ на показатели диастолической функции в указанном сегменте ЛЖ * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Таблица 6

Скорость движения (PW) фиброзного кольца митрального клапана у больных исследуемых групп

Показатель/Сегмент/Группа		1	2	3
Em	ПП	5,4±0,21	5,2±0,23	5,2±0,27
	3	6,1±0,28	5,4±0,22	5,7±0,28
Am	ПП	7,5±0,18	6,7±0,22*	7,0±0,3
	3	9,4±0,17	9,2±0,28	8,6±0,33
Em/Am	ПП	0,74±0,03	0,82±0,06	0,77±0,05
	3	0,65±0,026	0,59±0,027	0,7±0,05

Примечание: здесь и в таблицах 7 и 8 достоверность различий, по сравнению с 1 группой, * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

Таблица 7

Скорость движения ткани (PW) сегментов ЛЖ у больных исследуемых групп

Показатель/Стенка/Сегмент/Группа			1	2	3
E	ПП	базальный	5,9±0,22	5,4±0,2	5,5±0,26
		средний	4,8±0,18	4,5±0,21	5,1±0,33
	3	базальный	5,8±0,27	5,5±0,19	5,6±0,3
		средний	4,6±0,15	5,2±0,28	4,8±0,23
A	ПП	базальный	7,9±0,21	6,5±0,3**	7,3±0,28
		средний	4,7±0,18	4,5±0,3	4,8±0,3
	3	базальный	8,5±0,2	7,5±0,32*	7,9±0,32
		средний	6,0±0,25	4,9±0,28*	6,2±0,3
E/A	ПП	базальный	0,77±0,04	0,87±0,05	0,78±0,05
		средний	1,1±0,06	1,1±0,08	1,13±0,09
	3	базальный	0,72±0,05	0,79±0,05	0,74±0,05
		средний	0,82±0,04	1,15±0,12**	0,81±0,05

Таблица 8

Сегментарная оценка деформации миокарда: скорость движения (PW) у больных исследуемых групп

Показатель/Стенка/Сегмент/Группа			1	2	3
Ev	ПП	базальный	-3,7±0,17	-3,7±0,2	-3,5±0,24
		средний	-2,0±0,1	-2,15±0,14	-2,1±0,14
	3	базальный	-3,2±0,15	-3,3±0,18	-3,3±0,21
		средний	-1,8±0,08	-2,0±0,17	-2,2±0,15
Av	ПП	базальный	-5,1±0,13	-4,2±0,19**	-4,8±0,24
		средний	-1,5±0,15	-1,5±0,09	-1,87±0,13
	3	базальный	-5,5±0,18	-4,8±0,2	-5,1±0,26
		средний	-2,1±0,13	-1,8±0,18	-2,8±0,14**
E/Av	ПП	базальный	0,74±0,046	0,95±0,078*	0,78±0,06
		средний	0,96±0,05	1,55±0,14**	1,0±0,08
	3	базальный	0,77±0,12	0,74±0,06	0,74±0,09
		средний	1,0±0,06	1,3±0,14	0,84±0,09

где систолические показатели TDI лучше всего диагностируют ПОИМ [5], можно проследить достоверную зависимость с пиками раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ. Достоверное влияние ПОИМ на SRa сохраняется и после исключения пациентов с низкой ФВ, гипертрофией ЛЖ и с расширенным ЛП

Таблица 9

Сегментарная оценка деформации миокарда (strain rate) у больных исследуемых групп

Показатель/Стенка/ Сегмент/Группа			1	2	3
Esr	ПП	базальный	0,52±0,05	0,42±0,056	0,41±0,078
		средний	1,06±0,04	0,91±0,06	1,04±0,05
	3	базальный	1,07±0,061	0,82±0,053*	0,67±0,09**
		средний	0,91±0,04	0,84±0,072	0,98±0,084
Asr	ПП	базальный	0,84±0,055	0,89±0,072	0,62±0,086
		средний	1,2±0,05	0,68±0,05***	1,11±0,06
	3	базальный	1,01±0,06	1,05±0,06	0,57±0,064***
		средний	1,27±0,05	0,97±0,098*	1,37±0,12
E/Asr	ПП	базальный	0,73±0,08	0,63±0,12	0,88±0,15
		средний	0,97±0,055	1,55±0,14**	1,0±0,07
	3	базальный	1,02±0,21	0,84±0,08	1,35±0,22
		средний	0,81±0,056	1,03±0,11	0,81±0,098

Примечание: здесь и в таблице 10 — достоверность различий, по сравнению с 1 группой, * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, отличие со 2 группой ** — $p<0,01$.

Таблица 10

Результаты strain rate ST сегментов ЛЖ у больных исследуемых групп

Показатель/Стенка/ Сегмент/Группа			1	2	3
Esr	ПП	базальный	0,45±0,03	0,5±0,06	0,39±0,05
		средний	0,91±0,04	0,84±0,072	0,98±0,084
		верхушечный	1,37±0,07	1,1±0,08	1,04±0,06*
	3	базальный	0,95±0,06	0,72±0,06	0,59±0,06**
		средний	0,74±0,04	0,74±0,06	0,67±0,056
		верхушечный	1,1±0,06	1,2±0,075	1,1±0,12
Asr	ПП	базальный	0,76±0,04	0,75±0,04	0,57±0,04*
		средний	1,27±0,05	0,97±0,098*	1,37±0,126
		верхушечный	1,27±0,06	0,68±0,06**	1,09±0,05
	3	базальный	0,87±0,04	0,87±0,04	0,65±0,05***
		средний	1,12±0,04	0,95±0,058*	0,81±0,08**
		верхушечный	1,46±0,06	0,99±0,08**	1,24±0,07
E/Asr	ПП	базальный	0,74±0,1	0,85±0,14	0,79±0,12
		средний	0,81±0,055	1,03±0,11	0,81±0,098
		верхушечный	1,33±0,15	2,6±0,52*	1,0±0,07
	3	базальный	1,34±0,13	0,92±0,1	1,07±0,18
		средний	0,74±0,06	0,88±0,08	1,09±0,15*
		верхушечный	0,92±0,11	1,48±0,16*	1,1±0,28

($F=11,2^{**}$). Величина индекса объёма ЛП оказывает самостоятельное влияние на SRa: в среднем сегменте переднеперегородочной стЛЖ ($F=13,0^{*}$), в базальном сегменте задней стЛЖ ($F=15,0^{*}$).

Сегментарный анализ диастолической функции может позволить выявлять нарушения активного и пассивного диастолических расслаблений миокарда при ПОИМ. Одним из широко используемых показателей для диагностики диастолической дисфункции является скорость раннего диастолического движения основания фиброзного кольца митрального клапана (Em). По величине данного параметра и по соотношению E/Em можно отличить нормальный и псевдонор-

Таблица 11

**Отличие SR деформации и ST при различной локализации ПОИМ
с учётом наличия или отсутствия диастолической дисфункции у больных исследуемых групп**

Показатель/Сегмент/ Группа/Наличие д.д.			1		2		3	
			Нет д.д. n=56	Есть д.д. n=13	Нет д.д. n=24	Есть д.д. n=11	Нет д.д. n=19	Есть д.д. n=14
SRe	деформац	средн. переднеп.	1,1±0,046	0,92±0,092	0,93±0,084	0,84±0,097	1,13±0,074	0,91±0,051
		базальн. задний	1,12±0,065	0,87±0,11	0,78±0,068**	0,91±0,09	0,65±0,092**	0,69±0,17
	ST	средн. переднеп.	1,05±0,066	0,71±0,078^	0,97±0,072	0,62±0,097^^	0,94±0,072	0,62±0,063^^
		базальн. задний	1,0±0,065	0,71±0,14	0,71±0,08	0,77±0,11	0,64±0,08*	0,52±0,081
SRa	деформац	средн. переднеп.	1,18±0,049	1,26±0,12	0,68±0,059**	0,67±0,14*	1,07±0,065	1,1±0,12
		базальн. задний	1,05±0,061	0,85±0,12	1,05±0,061	1,05±0,17	0,58±0,07***	0,59±0,11
	ST	средн. переднеп.	1,37±0,061	1,45±0,16	1,0±0,078**	1,03±0,17	1,2±0,07	1,13±0,11
		базальн. задний	0,89±0,043	0,78±0,11	0,85±0,042	0,89±0,1	0,7±0,053*	0,62±0,095

Примечание: д.д. — диастолическая дисфункция. Достоверность различий по сравнению с 1 группой, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; отличие со 2 группой, ^^ — $p < 0,01$; достоверность различий SR в каждой группе, по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции, ^ — $p < 0,05$.

Таблица 12

**Показатели (r) корреляционной связи глобальной
и сегментарной диастолической функции ЛЖ**

Сегмент стенки ЛЖ/ Трансмитальный показатель		TDI		ST	
		SRe	SRa	SRe	SRa
средний	E	0,3*	-0,3*	0,27*	-0,3*
переднеперегород.	A	-0,03	0,22*	-0,07	0,3*
базальный	E	0,06	-0,38*	0,07	-0,13
задней	A	-0,17*	0,03	-0,06	0,3*

Примечание: достоверность коэффициента корреляции (r), * — $p < 0,05$.

мальный типы диастолической дисфункции [1, 2]. Выявить существенное отличие Em у наших пациентов с различной локализацией ПОИМ не удалось (табл. 6).

Установлено достоверное снижение лишь позднего диастолического движения кольца митрального клапана у пациентов с ПОИМ передней локализации. Вероятнее всего, показатели Em и Am являются результатом расслабления всех сегментов стенки ЛЖ и не отражают нарушения локальной диастолической функции.

Сегментарный анализ движения ткани длительное время служил единственным инструментом объективной оценки локальной сократимости и расслабления ЛЖ [1-3, 6]. Однако, результаты проведенного исследования не позволили установить локализацию ПОИМ по показателям сегментарной скорости движения ткани в исследуемых группах больных (табл. 7). Аналогичная картина наблюдалась при применении относительного нового метода — оценки деформации миокарда (табл. 8).

Из всех показателей деформации миокарда только SR позволяет выявить чёткие отличия среднего сегмента переднеперегородочной стЛЖ при ПОИМ передней локализации и базального сегмента задней стЛЖ при ПОИМ задней локализации (табл. 9). Причём наиболее достоверные изменения были характерны для пика позднего наполнения.

Метод ST позволяет оценить SR раннего и позднего диастолического расслабления всех сегментов переднеперегородочной и задней стенок ЛЖ (табл. 10).

Из всех показателей сегментарной диастолической функции наиболее чувствительным при диагностике ПОИМ оказался SR. Данный показатель близок к strain и так же, как и последний, достоверно изменяется при ПОИМ. Причём характерные значимые изменения в среднем сегменте переднеперегородочной стЛЖ и в базальном сегменте задней стЛЖ, при наличии ПОИМ в передней и задней стенке соответственно, полностью совпадают с изменениями систолического пика strain [5].

По данным литературы [7], степень фиброзных изменений в миокарде больше коррелирует с ранней диастолой (SRe). Нами получено достоверное снижение раннего и позднего пиков SR при отсутствии изменения параметров ТМПК. Причина, вероятно, скрывается в разнонаправленных изменениях ТМПК при прогрессировании диастолической дисфункции (увеличение позднего пика при 1 типе дисфункции и снижение его при 2 типе). Выявленное достоверное снижение SRe и SRa также является отражением нарушенного диастолического расслабления, однако носит однонаправленный характер (прогрессирующее снижение при увеличении степени нарушения).

Для уточнения взаимосвязи нарушений глобальной и сегментарной диастолических функций проведено сравнение SR ранней и поздней диастолы в исследуемых группах лиц с диастолической дисфункцией и без неё (табл. 11).

Вышеуказанные (табл. 9 и 10) отличия SR характерны в основном для пациентов с нормальным диастолическим наполнением ЛЖ по данным ТМПК. Это обусловлено более низкими значениями SRe у лиц с диастолической дисфункцией без ПОИМ, что достоверно прослеживается в среднем сегменте переднеперегородочной стЛЖ. Следовательно, локальные нарушения активного расслабления сегмента с ПОИМ одинаковы вне зависимости от наличия глобальной диастолической дисфункции.

Больше всего отличий установлено для пика поздней диастолы. Снижение SRa (с учётом пассивного

механизма формирования) является следствием уменьшения систолы предсердия и/или снижения растяжимости миокарда в участке с ПОИМ. Установлена достоверная зависимость индекса объёма ЛП, скорости объёмного кровотока в позднюю диастолу (VPIa) и SRa ($r = -0,4^*$ и $0,37^*$, соответственно). Выявлено достоверное снижение пиковой скорости ретроградного потока (а) в правой верхней ЛВ у больных с ПОИМ без диастолической дисфункции по сравнению с пациентами, имеющими ПОИМ и диастолическую дисфункцию ЛЖ ($33,8 \pm 1,8$ — $29,2 \pm 1,26$, $p = 0,048$). Данное изменение косвенно отражает сниженную сократимость ЛП.

Механизм пассивного наполнения ЛЖ в позднюю диастолу вследствие систолы ЛП, по всей видимости, является не единственным. Немаловажную роль может играть снижение пассивной растяжимости изменённого миокарда. Как видно из таблицы 11, SRa в области ПОИМ одинаков, вне зависимости от наличия глобальной диастолической дисфункции. Достоверные отличия SRa выявлены только потому, что скорость позднего пика у лиц с нормальным диастолическим наполнением без ПОИМ не снижена в такой степени, как у больных с псевдонормальной дисфункцией (число лиц с диастолической дисфункцией 2 типа больше при ПОИМ (табл. 1). Как известно [1], при псевдонормальной диастолической дисфункции 2 типа вследствие роста давления в ЛП происходит перераспределение диастолического кровотока с заполнением ЛЖ преимущественно в раннюю диастолу.

Таким образом, суммируя предыдущие сведения, можно предполагать, что снижение диастолического SR в равной степени может являться следствием снижения локальной релаксации миокарда при ПОИМ и/или быть результатом глобальной диастолической дисфункции при псевдонормальном перераспределении ТМПК.

При анализе корреляционных связей между показателями глобальной и сегментарной диастолических функций выявляется их слабая зависимость (табл. 12).

Весьма характерно, что величина пика Е ТМПК обратно пропорционально более всего коррелирует с поздним SR. Увеличение пика Е, характерное для псевдонормального типа диастолической дисфункции, приводит к снижению SRa.

По литературным данным, существуют разные мнения по возможности использования SR для оценки сегментарной диастолической функции. В большинстве работ авторы склоняются к мнению, что, анализируя диастолический SR возможно получение информации о нарушенной релаксации ЛЖ [8]. Найдена зависимость SRe и величины фиброзных изменений миокарда ЛЖ [7]. Другие авторы считают, что применение сегментарного анализа диастолической функции по результатам SR может использоваться только после определённой корректировки (исключая пик удлинения и волны возвращения) [3]. Предполагают, что SR вычисленный методом ST имеет меньшую частоту кадров, чем SR TDI и может недооценивать величину скорости деформации миокарда ЛЖ [5].

По результатам исследования очевидно, что показатели глобальной и сегментарной диастолических функций, являясь отражением одного и того же процесса, существенно отличаются. Связь между ними прослеживается достоверная, но слабая. Причина в том, что локальное расслабление миокарда определяет глобальную диастолу без учёта повышения давления в предсердии. На общее диастолическое наполнение влияют и многие другие факторы, значение которых очень велико.

Отсутствие диастолической дисфункции (по ТМПК) при выявленном снижении расслабления (по TDI), вероятнее всего, является следствием особенностей метода. Динамика трансмитральных показателей на разных стадиях диастолической дисфункции носит разнонаправленный характер. Сегментарный анализ позволил выявить закономерное снижение показателей SR при прогрессировании степени дисфункции миокарда.

Достоверное снижение преимущественно SRa свидетельствует о нарушениях сегментарной релаксации и о перераспределении диастолического потока в пользу раннего наполнения (по причине повышения давления в ЛП). У больных с ПОИМ снижение SRa указывает на сегментарную диастолическую дисфункцию ЛЖ при недостоверном изменении параметров ТМПК. TDI и ST позволяют выявить скрытые нарушения диастолического расслабления ЛЖ у больных с ПОИМ при отсутствии критериев диастолической дисфункции по данным ТМПК.

Литература

1. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2009; 22: 107-33.
2. Lo Q, Liza L. Echocardiographic evaluation of diastolic heart failure. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine* 2010; 13: 14-26.
3. Stoylen A. Strain rate imaging. Myocardial deformation imaging by ultrasound: echocardiography Tissue Doppler and Speckle. http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/#Diastolic_strain_rate/ (20.01.2013).
4. Theodore P, Veronica L, Hsin-Yueh L. Role of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Current Clinical Practice. *Circulation* 2007; 116: 2597-609.
5. Shvec DA, Povetkin SV. The influence of the postinfarction focal changes on parameters of the deformation of the left ventricle. *Scientific statements of the Belgorod State University* 2014; 11: 33-6. Russian (Швец Д. А. Поветкин С. В. Влияние постинфарктных очаговых изменений на параметры деформации левого желудочка. *Научные ведомости Белгородского государственного университета* 2014; 11: 33-6).
6. Bokeriya OL, Averina II. Visualization techniques and basic parameters for assessment of the myocardial function. *Bulletin of the Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAS* 2014; 3: 4-18. (Бокерия О. Л., Аверина И. И. Методы визуализации и основные показатели для оценки функции миокарда. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАН* 2014; 3: 4-18).
7. Mor-Avi VP, Lang R, Badano LJ. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2011; 24: 277-313.
8. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007; 115: 1376-83.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ И ЕЁ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ

Галин П. Ю., Сермягин Д. В.

Цель. У больных острым инфарктом миокарда установить информативность разных параметров электрической нестабильности миокарда для своевременного прогнозирования течения госпитального этапа и степени риска неблагоприятного исхода в последующий год.

Материал и методы. Обследовано 98 мужчин с острым Q-инфарктом миокарда. Для оценки электрической нестабильности миокарда на госпитальном этапе проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы высокого разрешения в 1 сутки, 7 сутки и перед выпиской.

Результаты. Установлено, что течение госпитального этапа можно прогнозировать на основании следующих показателей острого периода: наличие опасных желудочковых экстрасистол, пароксизмов желудочковых и наджелудочковых тахикардий, снижение циркадного индекса частоты сердечных сокращений $<1,06$ (риск осложнений) и $<0,98$ (риск неблагоприятного исхода), удлинение скорректированного интервала QT >473 мс (риск осложненного течения) и >498 мс (риск неблагоприятного исхода), возникновение поздних потенциалов желудочков. Разработаны также вероятные предикторы развития ряда конкретных осложнений госпитального этапа, что важно для адекватного лечения каждого пациента. Доказано, что риск неблагоприятного исхода в катамнезе увеличивается при осложнении госпитального периода левожелудочковой недостаточностью, при наличии в остром периоде частых желудочковых экстрасистол, частых пароксизмов желудочковых и наджелудочковых тахикардий и поздних потенциалов желудочков, при отсутствии значимого уменьшения опасных желудочковых экстрасистол на дальнейших мониторах, а также при отсутствии положительной динамики на госпитальном этапе (от первого монитора ко второму) значений следующих показателей электрической нестабильности миокарда: повышения сниженного pNN50 и укорочения удлиненного скорректированного интервала QT и его дисперсии.

Заключение. Прогнозирование осложненного течения острого инфаркта миокарда и неблагоприятного исхода в первый год может базироваться

на комплексном анализе показателей электрической нестабильности и аритмической активности миокарда по результатам трехкратного холтеровского мониторирования электрокардиограммы высокого разрешения на протяжении госпитального периода, причем наибольшую прогностическую информативность имеют параметры острого периода и их динамика.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 26–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-26-30>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогнозирование, электрическая нестабильность миокарда.

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия.

Галин П. Ю.* — профессор, д.м.н., зав. кафедрой терапии, Сермягин Д. В. — аспирант кафедры терапии.

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

ВРС — вариабельность ритма сердца, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИМ — инфаркт миокарда, ППЖ — поздние потенциалы желудочков, ХМ ЭКГ ВР — холтеровское мониторирование электрокардиограммы высокого разрешения, ЦИ — циркадный индекс частоты сердечных сокращений, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда.

Рукопись получена 31.03.2016

Рецензия получена 14.04.2016

Принята к публикации 24.04.2016

ELECTRICAL INSTABILITY OF MYOCARDIUM IN INFARCTION PATIENTS AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

Galin P. Yu., Sermyagin D. V.

Aim. To find out the significance of different signs of electric instability in acute myocardial infarction patients for on time prediction of in-patient course and adverse outcome by the next year.

Material and methods. 98 men studied, with acute Q-infarction. For electrical instability assessment at hospital stage Holter monitoring was done of high resolution ECG on 1st, 7th day and at discharge.

Results. It is found that in-hospital course can be forecasted by the following data from acute phase: presence of dangerous ventricular extrasystoli, ventricular and atrial tachycardias paroxysms, decrease of circadian index of heart rate $<1,06$ (risk of complications) and $<0,98$ (risk of fatal outcome), prolonged QTc >473 ms (complications risk) and >498 ms (fatal outcome risk), onset of delayed ventricular potentials. We developed the probable predictors of the range of adverse events for in-patient period that is important for any patient management. It is proved, that fatal outcome risk in katamnesis does increase if in-patient period is complicated by left ventricle failure, if frequent ventricular extrasystoli develop or frequent paroxysms of ventricular and supraventricular tachycardia, with absence of significant decrease of

dangerous ventricular extrasystoli on further monitors, as in absence of positive dynamics at in-patient stage (from the first to the second monitor) of the values of the following parameters of electrical instability of myocardium: increase of low pNN50 and shortening of prolonged QTc and its dispersion.

Conclusion. Prediction of complicated course of acute myocardial infarction and adverse outcome during the first year can be grounded on complex analysis of the parameters of electrical instability and arrhythmic activity of myocardium by the data of triple Holter monitoring of electrocardiogram of high resolution during in-hospital period, and the best predictive value have data from acute period and its dynamics.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 26–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-26-30>

Key words: myocardial infarction, prediction, electrical instability of myocardium.

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health, Orenburg, Russia.

Наиболее опасным проявлением ишемической болезни сердца является инфаркт миокарда (ИМ), после которого в течение года умирает 10–15% больных [1], причем большинство из них вне-

запно. Поэтому актуальным вопросом при ИМ является своевременная оценка степени риска тяжелых осложнений и летального исхода, обеспечивающая активное вмешательство в течение про-

цесса [2]. Установлено влияние различных клинико-лабораторных показателей на прогноз больных ИМ [3, 4]. Стратификацию риска летального исхода основывают также на результатах инвазивных методов исследования — электрофизиологических, коронаро- и вентрикулографии [5-7], но последние требуют дорогостоящих высокотехнологических методик и могут быть недоступны в практической работе. Значительное большинство существующих методов основано только на клинических и лабораторных данных и не учитывает влияние на прогноз электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), параметры которой уже много лет считаются важными для этой категории больных. Появились сведения, что у больных ИМ молодого возраста (количество которых постепенно увеличивается со второй половины XX века) отсутствует явная связь развития ИМ и внезапной сердечной смерти со степенью атеросклеротического поражения сосудов, а фактором, способствующим фатальному исходу, является повышенная ЭНМ, приводящая к фибрилляции желудочков [8]. Отдельные параметры ЭНМ включены в комплексные методы прогнозирования ИМ, основанные на клинико-лабораторных и инструментальных данных, требующих, большей частью, использования медицинских компьютерных технологий, статистических вычислительных программ, много времени и оборудования, что затрудняет своевременную стратификацию риска.

Цель данного исследования — у больных острым ИМ установить информативность разных параметров ЭНМ для своевременного прогнозирования течения госпитального этапа и степени риска неблагоприятного исхода в последующий год.

Материал и методы

Обследовано 98 мужчин в возрасте 37-68 лет (54 ± 7 лет) с острым Q-ИМ с подъемом сегмента ST. Почти у половины больных (49%) был задний ИМ, несколько реже — передний (43%) и значительно реже ($p < 0,001$) — циркулярный (8%). Для оценки ЭНМ проводилось трехкратное (1-е сутки, 7-е сутки и перед выпиской) холтеровское мониторирование электрокардиограммы высокого разрешения (ХМ ЭКГ ВР) с использованием прибора “Кардиотехника-04-АД-3(М)” фирмы “Инкарт” СПб. При этом регистрировались следующие показатели ЭНМ: ТО и TS (начало и конец турбулентности), ЦИ ЧСС (циркадный индекс частоты сердечных сокращений), SDNN и pNN50 (основные временные показатели вариабельности ритма сердца (ВРС), отражающие симпатический и парасимпатический тонус), QTc и dQTc (длина и дисперсия скорректированного интервала QT), ППЖ (поздние

потенциалы желудочков). Параметры оценивались в автоматическом режиме с обязательной врачебной коррекцией и интерпретацией. Клиническое проявление ЭНМ — аритмическая активность — определялась по максимально значимой градации нарушений ритма.

Мы включали в осложнения госпитального этапа нарушения ритма, зафиксированные с третьих суток до выписки из стационара по результатам ЭКГ покоя и второго и третьего ХМ ЭКГ ВР и учитывали опасные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) и пароксизмы желудочковых и наджелудочковых тахикардий, а в трех случаях — фибрилляции предсердий. При этом опасными ЖЭ мы считали все ЖЭ (в том числе редкие), начиная со II градации по классификации В. Lown и М. Wolf в модификации М. Ryan, и опасные ЖЭ I градации, возникающие более 10 в час и длящиеся более трети суток (т.е. только частые).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы STATISTICA 10.0 в соответствии с принятыми методиками. Для описания распределения качественных характеристик анализировались относительные величины, а статистическая значимость различий оценивалась при помощи определения критерия соответствия χ^2 . При анализе количественных признаков во всех случаях распределение отличалось от нормального, ввиду чего количественные данные описывались при помощи медианы и квартилей в формате Me (Q25-Q75); оценка статистической значимости различий между группами по количественным признакам проводилась при помощи непараметрических методов: расчета и оценки критерия Манна-Уитни, рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Пороговый уровень статистической значимости установлен при $p = 0,05$.

При помощи методов описательной статистики отбирались предикторы для моделирования течения госпитального периода острого ИМ по результатам 1 ХМ и исходов ИМ в анамнезе по результатам 1-3 ХМ. Были использованы методы моделирования: построение деревьев классификации, логистический регрессионный анализ. В качестве альтернативной модели использовался метод последовательной статистической диагностической процедуры.

Результаты

Больные острым Q-ИМ с подъемом сегмента ST в подавляющем большинстве случаев (92% из 98-94%) имели осложненное течение госпитального периода, закончившееся в 6% неблагоприятным исходом — острым сердечно-сосудистым происшествием (которое было конечной точкой данного исследования: у 5-ти больных — рецидивирующий ИМ и у 1-го

больного — внезапная сердечная смерть); в 88% случаев осложненное течение закончилось благоприятным исходом на госпитальном этапе. Осложнения на этом этапе отсутствовали только у 6 пациентов.

Оценка осложнений госпитального этапа показала, что большинство из них (169 из 225 случаев) ассоциируется с ЭНМ, эта группа включила нарушения ритма (85 больных), нарушения АВ-проводимости (27 больных), раннюю постинфарктную стенокардию (24 больных), рецидивирующий ИМ (5 больных) и внезапную сердечную смерть (1 больной).

Значительно реже встречались осложнения, связанные с сократительной недостаточностью миокарда: левожелудочковая недостаточность 2-3 класса по Killip (32 больных), кардиогенный шок (6 больных), правожелудочковая недостаточность (6 больных); еще реже отмечались осложнения, ассоциированные с механической несостоятельностью миокарда — аневризма левого желудочка (12 больных).

Проявления ЭНМ на протяжении госпитального периода были очень многообразны у разных больных. В остром периоде частота отклонения от нормы отдельных параметров ЭНМ варьировала в пределах 16-96%. ЭНМ наиболее часто проявлялась удлинением dQTc (96%), уменьшением ЦИ ЧСС (95%), снижением SDNN (70%) и удлинением QTc (66%); около половины больных имели снижение pNN50 (47,5%); остальные показатели отмечались сравнительно редко: возникновение ППЖ у 31%, патологические значения TO — у 17%, TS — у 16%. Опасные ЖЭ на первом мониторе были выявлены у 81 пациента (у 44 — частые и у 37 — опасные редкие), пароксизмы желудочковых и наджелудочковых тахикардий — у 51 (частые — у 18, редкие — у 33); у 11 пациентов опасных нарушений ритма не отмечалось.

На госпитальном этапе параметры ЭНМ имели разную динамику (к 7-му дню частота их и увеличивалась, и уменьшалась), а к 3-му мониторингованию изменялась в меньшей степени. Только один показатель — SDNN (увеличение симпатических влияний на сердце) — имел стабильную частоту весь период (70%). Аритмическая активность на этом этапе имела несколько другую динамику, чем параметры ЭНМ: наиболее выраженная в остром периоде, в дальнейшем она заметно уменьшилась.

Путем интервьюирования больного или его родственников и изучения медицинских документов через один год после острого ИМ, исход в анамнезе был установлен как неблагоприятный у имевших в течение истекшего срока острые сердечно-сосудистые события, в том числе внезапная сердечная смерть — у 5-ти больных, острое нарушение мозгового кровообращения — у 3-х и повторный ИМ — у 19-ти.

Обсуждение

Ретроспективное сопоставление течения госпитального периода после острого ИМ с инструментальными показателями первого монитора показало, что течение этого этапа можно прогнозировать на основании следующих показателей острого периода: наличие опасных ЖЭ, пароксизмов желудочковых и наджелудочковых тахикардий, снижения ЦИ ЧСС $<1,06$ (риск осложнений) и $<0,98$ (риск неблагоприятного исхода), удлинение интервала QTc >473 мс (риск осложненного течения) и >498 мс (риск неблагоприятного исхода); возникновение ППЖ. Среди всех параметров в качестве ведущих были выделены два: наличие опасных ЖЭ и значение QTc. Указанные параметры могут быть первым ориентиром для быстрого прогнозирования течения госпитального этапа. Эти параметры очень важны благодаря возможности их оценки по обычной электрокардиограмме.

Полученные данные позволили также разработать вероятные предикторы развития ряда конкретных осложнений госпитального этапа, из них для трех показателей — уменьшение ЦИ ЧСС, удлинение QTc и dQTc — разработаны числовые ориентиры, позволяющие прогнозировать конкретные осложнения. Важным предиктором является снижение SDNN <100 мс, которое свидетельствует о снижении ВРС за счет повышения тонуса симпатической нервной системы, что позволяет прогнозировать такие важные осложнения как ранняя постинфарктная стенокардия и левожелудочковая недостаточность. Существует мнение, что интервал QT также является показателем симпатического тонуса [9]. На основании полученных данных разработана таблица вероятных предикторов прогнозирования в первые два дня заболевания дальнейшего течения госпитального этапа с указанием конкретных осложнений, что очень важно для адекватного лечения каждого пациента.

При сравнении течения госпитального периода и проявлений аритмической активности и электрической нестабильности миокарда у больных с неблагоприятным (27 пациентов — 29,4%) и благоприятным (65 пациентов — 70,6%) исходом в анамнезе выявлено, что для группы с неблагоприятным исходом характерна тенденция к наличию большего количества осложнений у больного на госпитальном этапе и, в частности, к большей частоте ранней постинфарктной стенокардии и левожелудочковой недостаточности 2-3 класса по Killip (52% против 28%; $p=0,027$), к наличию большего количества параметров ЭНМ в конце этого этапа и к возникновению ППЖ на всех мониторах.

Различия между группами были достоверны по трем показателям первого монитора: при неблагоприятном исходе была выше встречаемость частых

ЖЭ (67% против 40%, $p=0,018$), частых пароксизмальных желудочковых и наджелудочковых тахикардий (37% против 12%, $p=0,006$) и ППЖ (48% против 25%, $p=0,04$).

Сравнение медианных тестов параметров ЭНМ на всех сроках мониторингирования у больных с разным исходом в катамнезе также показало, что динамика их в основном была хуже в группе с неблагоприятным исходом.

Полученные данные свидетельствуют, что риск неблагоприятного исхода в катамнезе увеличивается при осложнении госпитального периода левожелудочковой недостаточностью, при наличии в остром периоде частых ЖЭ, частых пароксизмов желудочковых и наджелудочковых тахикардий и ППЖ, при отсутствии значимого уменьшения опасных ЖЭ на дальнейших мониторах, а также при отсутствии положительной динамики на госпитальном этапе (от первого монитора ко второму) значений следующих показателей ЭНМ: повышения сниженного $pNN50$ и укорочения удлинённых интервала QTc и его дисперсии. На основании этих показателей создана модель прогноза неблагоприятного исхода ИМ.

Кроме того, у больных с неблагоприятным исходом в катамнезе пределы доверительного интервала значений SDNN в остром периоде, как и верхняя граница доверительного интервала перед выпиской, были ниже, чем у больных с неблагоприятным исходом в катамнезе, что говорит о тенденции к большему повышению тонуса симпатической нервной системы на госпитальном этапе в этой группе. Это имеет значение для снижения ВРС, тем более что защитный эффект парасимпатикуса оставался сниженным на седьмой день госпитального периода, о чем свидетельствует значение $pNN50$.

Предикторы исхода в катамнезе имели неодинаковую значимость для разных сердечно-сосудистых происшествий. Для всех трех сердечно-сосудистых событий катамнеза разработаны дополнительные модели прогнозирования исхода.

Полученные нами результаты во многом согласуются с другими источниками литературы.

Есть данные о наличии четкой связи исхода в постинфарктном периоде с особенностями и осложнениями острого периода [10, 11]. Имеется также ряд сообщений о характерном для больных ИМ повышении симпатического тонуса и снижении парасимпатического [10, 12, 13].

Наши данные соответствуют указаниям об удлинении при ИМ в госпитальном периоде QTc [10] и его дисперсии [12, 13]. Но, вопреки данным названных авторов, нам не удалось выявить информативность числовых значений продолжительности интервала QTc и его дисперсии, как и основных временных показателей ВРС в остром и/или подостром периоде ИМ для отдаленного прогноза. Только отсутствие положительной динамики от первого монитора ко второму QTc, dQTc и $pNN50$ имело прогностическую значимость.

Вероятно, следует учитывать, что нормальные значения этих параметров колеблются в широких пределах и остаются не вполне доказанными. Кстати, относительно выявления ППЖ существует мнение о возможности различных результатов при использовании разных систем ЭКГ ВР [14]. Данные о частоте их возникновения и информативности крайне противоречивы. Есть указания, что ППЖ возникают у половины больных с неосложненным ИМ [15]. Мы выявляли ППЖ значительно реже и только у больных с осложненным течением (у 31–35,6% в разные сроки госпитального периода).

Заключение

Прогнозирование осложненного течения острого ИМ и неблагоприятного исхода в первый год может базироваться на комплексном анализе показателей электрической нестабильности и аритмической активности миокарда по результатам трехкратного ХМ ЭКГ ВР на протяжении госпитального периода, причем наибольшую прогностическую информативность имеют параметры острого периода и их динамика.

Литература

1. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. Arch. Intern. Med. 2006; 166, 17: 1842–47.
2. Garganeva AA, Borel KN, Okrugin SA, et al. Left ventricular ejection fraction influence on the long-term prognosis of the patients after coronary accident. Five-year monitoring analysis in the population program "Acute myocardial infarction register". Russian Heart Failure Journal 2014; 15, 4(85): 218–23. Russian (Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А. и др. Влияние фракции выброса левого желудочка на отдаленный прогноз пациентов, перенесших коронарную катастрофу. Анализ 5-летнего мониторинга в рамках популяционной программы "Регистр острого инфаркта миокарда". Сердечная Недостаточность 2014, 15, 4(85): 218–23).
3. Panina AV, Dovgalevskii YaP, Dolotovskaya PV, et al. Hyperglycemia in hospitalizing of patients with myocardial infarction with ST-segment elevation as a poor prognosis marker medication. Russian Heart Journal 2014; 13, 2(76): 67–73. Russian (Панина А.В., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В. и др. Гипергликемия при госпитализации больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST как маркер неблагоприятного прогноза. Сердце: журнал для практикующих врачей 2014, 13, 2(76): 67–73).
4. Pat. 2552952, 1s Russian Federation. The way of prognosing of the intensity of systemic inflammatory reaction of geriatric patients with acute myocardial infarction. Ragozaia EYu, Kachkovskii MA, Minkin GV, et al.; published 10.06.2015, Bulletin 16. Russian (Пат. 2552952, 1с РФ. Способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции у гериатрических больных с острым инфарктом миокарда / Рагозина Е.Ю., Качковский М.А., Минкин Г.В. и др.; опубл. 10.06.2015, Бюл. 16).
5. Alter DA, Chong A, Austin PC, et al. Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction. Ann. Intern. Med. 2006; 144, 2: 82–93).
6. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures on ST-Elevation and non-ST-Elevation Myocardial Infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47, 1: 236–65.
7. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50, 7: 157.
8. Burak TyA, Boldueva SA, Leonova IA, et al. QT-interval change peculiarities and its prognosis with acute myocardial infarction patients. Kardiologiya 2006; 46, 10: 21–30.

- Russian (Бупак Т.Я., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Особенности изменений интервала Q-T и его прогностическая роль у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология 2006, 46, 10: 21-30).
9. Beinart R, Zhang Y, Lima JA, et al. The QT Interval Is Associated With Incident Cardiovascular Events: The MESA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 2111-19.
10. Long-term result prognosis of acute myocardial infarction in young and-aged patients: thesis work autoabstraet, Candidate of Medical Science: 14.00.06/Gulyaev Nikolay Ivanovich. SPb., 2009. p. 20. Russian (Прогнозирование отдаленных исходов инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06/Гуляев Николай Иванович. СПб., 2009. 20 с.).
11. Spertus JA, Peterson ED, Rumsfeld J.S, et al. The Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery (PREMIER): evaluating the impact of myocardial infarction on patient outcomes. *Am. Heart J.* 2006; 151, 3: 589-97.
12. Electrocardiographic factors dynamics (dispersion of an interval of Q-T, heart rhythm variability) in clinic of the acute period of a myocardial infarction: thesis work autoabstraet, Candidate of Medical Science: 14.00.06/Romashenko Oksana Vladimirovna. Moscow, 2008. p. 27. Russian (Динамика электрокардиографических показателей (дисперсии интервала Q-T, вариабельности сердечного ритма) в клинике острого периода инфаркта миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06/Ромашенко Оксана Владимировна. М., 2008. 27 с.).
13. Clinical, biochemical and instrumental aspects of the prognosis of myocardial infarction process after thrombolytic therapy: thesis work autoabstraet, Doctor of Medical Science: 14.00.06/Lebedeva Anastasia Yuryevna. Moscow, 2009. p. 52. Russian (Клинические, биохимические и инструментальные аспекты прогнозирования течения инфаркта миокарда после тромболитической терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.06/Лебедева Анастасия Юрьевна. М., 2009. 52 с.).
14. Ivanov GG, Syrkin AL. Electrocardiography of high resolution—Theoretical prerequisites and methodical aspects of use of a method//New methods of an electrocardiography/ Under the editorship of SV Grachev, GG Ivanov, AL Syrkin. Moscow: Technosphere, 2007: 19-43. Russian (Иванов Г.Г., Сыркин А.Л. Электрокардиография высокого разрешения—Теоретические предпосылки и методические аспекты использования метода. Новые методы электрокардиографии. Под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. М.: Техносфера, 2007: 19-43).
15. Solnishkov SK, Novozhilov AE. Late potentials of ventricles at patients with acute myocardial infarction with viability in a defeat zone. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* 2009; 14: 47. Russian (Солнышков С.К., Новожилов А.Е. Поздние потенциалы желудочков у больных острым инфарктом миокарда при наличии жизнеспособности в зоне поражения. Вестник Ивановской мед. академии 2009, 14: 47).

РОЛЬ ОБЪЕМНОЙ НАГРУЗКИ В ОЦЕНКЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО РЕЗЕРВА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Бейшенкулов М. Т., Абдурашидова Т. Ш., Калиев К. Р., Токтосунова А. К., Тагаева А. К.

Цель. Изучить роль объемной нагрузки в оценке диастолического резерва левого желудочка (ЛЖ) и выявить информативные предикторы трансмитрального диастолического потока в развитии сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда без систолической дисфункции ЛЖ.

Материал и методы. Обследовано 40 больных мужчин первичным Q волновым инфарктом миокарда без клинических признаков сердечной недостаточности с исходной фракцией выброса ЛЖ в пределах 40-55%. Статистический анализ проводили с помощью электронных таблиц Excel 5.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты. У больных инфарктом миокарда на объемной нагрузке отмечалось 2 типа изменений трансмитрального диастолического потока. 1 группа — больные, у которых на объемной нагрузке изменения трансмитрального диастолического потока были однонаправлены со здоровыми: достоверно увеличился E и A ($p < 0,05$), не изменился E/A, укоротился IVRT ЛЖ и Tdec ($p < 0,002$). 2 группа — больные, у которых на объемной нагрузке отмечалось отсутствие увеличения E ($p > 0,05$), достоверно увеличился A на 12% ($p < 0,002$) и, следовательно, уменьшился E/A ($p < 0,05$), и достоверно удлинился IVRT ЛЖ и Tdec ($p < 0,05$); изменения не возвратились к исходным к 5 мин восстановительного периода.

Заключение. 1) нагрузочный тест ОДНТ является безопасным и информативным методом для определения ДР ЛЖ и выявления больных с высоким риском развития застойной СН у больных ИМ. 2) у больных со сниженным ДР ЛЖ при ОН отмечается уменьшение E, достоверное увеличение A, уменьшение E/A и удлинение IVRT и Tdec, в постинфарктный период в 27,3% случаев развивается застойная СН. 3) у больных ИМ с сохраненным ДР ЛЖ в постинфарктный период застойная СН не развивается.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 31–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-31-35>

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия.

Бейшенкулов М. Т. — д.м.н., профессор, заведующий отделением urgentной кардиологии и реанимации, Абдурашидова Т. Ш.* — м.н.с. отделения urgentной кардиологии и реанимации, Калиев К. Р. — м.н.с. отделения urgentной кардиологии и реанимации, Токтосунова А. К. — м.н.с., Тагаева А. К. — м.н.с. отделения urgentной кардиологии и реанимации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tamila3012@gmail.com

ДД — диастолическая дисфункция, ДР — диастолический резерв, ДФ — диастолическая функция, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НР — нарушение релаксации, ОДНТ — отрицательное давление на нижнюю часть тела, ОН — объемная нагрузка, ПНТ — “псевдонормальный” тип трансмитрального диастолического потока, РТ — рестриктивный тип трансмитрального диастолического потока, СД — систолическая дисфункция, СН — сердечная недостаточность, ТМДП — трансмитральный диастолический поток.

Рукопись получена 11.04.2016

Рецензия получена 04.05.2016

Принята к публикации 12.05.2016

PLACE OF VOLUMETRIC LOAD IN ASSESSMENT OF DIASTOLIC RESERVE OF THE LEFT VENTRICLE AND IN PREDICTION OF HEART FAILURE DEVELOPMENT FOR MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

Beysheknulov M. T., Abdurashidova T. Sh., Kaliev K. R., Toktosunova A. K., Tagaeva A. K.

Aim. To study the role of volumetric load in assessment of diastolic reserve of the left ventricle (LV) and to reveal informative predictors of transmitral diastolic flow for heart failure development in myocardial infarction patients without systolic LV dysfunction.

Material and methods. Totally, 40 males studied with primary Q-wave myocardial infarction without clinical signs of heart failure with the baseline LV ejection fraction 50-55%. Statistical analysis was performed via Excel 5.0. Standard methods of variational statistics were applied: mean values, standard deviation. Significance of differences was assessed with t-criteria by Student.

Results. In patients with myocardial infarction at volume load there were 2 types of transmitral diastolic flow. 1 group — patients, who had ipsidirectional changes of transmitral diastolic flow, as the healthy: significantly increased E and A ($p < 0,05$), not changed E/A, shortened IVRT of LV and Tdec ($p < 0,002$). 2 group — patients, who at the load did not develop increase of E ($p > 0,05$), had significantly increased A by 12% ($p < 0,002$) and hence decreased E/A ($p < 0,05$), and significantly prolonged IVRT of LV and Tdec ($p < 0,05$); changes did not return to baseline by 5 minutes of recovery period.

Conclusion. 1) load test of VDLT is safe and informative method for DR of LV estimation and for revealing of high risk congestive HF in MI. 2) in patients with decreased DR of LV in VL there is decrease of E, significant increase of A, decrease of E/A and prolongation of IVRT and Tdec, during postinfarction period in 27,3% cases congestive HF does develop. 3) in patients with MI and remaining DR of LV during postinfarction period the congestive HF does not develop.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 31–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-31-35>

Key words: diastolic dysfunction, heart failure, myocardial infarction.

National Cardiology and Therapy Center n.a. academic M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyzstan.

У больных инфарктом миокарда (ИМ), в условиях острой ишемии миокарда, нарушение диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) обычно сопровождается снижением его насосной функции,

а иногда предшествует ему [1-3]. Известно о роли диастолической дисфункции (ДД) в возникновении, клиническом течении и прогнозе застойной сердечной недостаточности (СН) [4-6]. Изменение параме-

Таблица 1
Показатели гемодинамики у здоровых и больных ИМ (M±m)

Показатели	Контроль n=15	Группа с ИМ n=40	p
Возраст, годы	49,7±3,1	51,2±4,12	Нд
КДО ЛЖ, мл	114,31±8,7	165,4±6,4	0,0001
КСО ЛЖ, мл	48,2±4,9	92,82±4,83	0,0001
ФВ ЛЖ, %	58,2±1,7	44,5±3,12	0,0001
Е, см/с	72,5±2,9	38,5±4,07	0,0001
А, см/с	52,5±5,8	55,8±5,96	0,05
Е/А, ед.	1,38±0,04	0,69±0,0	0,0001
%А, ед.	26,6±1,71	38,5±3,72	0,05
Tdec, мс	172±13,3	207,0±9,6	0,05
IVRT, мс	84,8±4,6	111,51±4,8	0,005

тров доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое и во время нагрузки характеризует компенсаторные возможности сердца [7, 8]. В связи с этим представляет большой интерес проведение исследований, направленных на изучение диастолического резерва (ДР) сердца у больных ИМ с целью поиска путей профилактики развития застойной СН. Несмотря на большое количество исследований, роль ДД в развитии застойной СН у больных острым ИМ изучена недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли объемной нагрузки (ОН) в оценке ДР ЛЖ и выявление информативных предикторов ТМДП в развитии СН у больных ИМ без систолической дисфункции (СД) ЛЖ.

Материал и методы

Обследовано 40 больных мужчин первичным Q волновым ИМ без клинических признаков СН с исходной ФВ ЛЖ в пределах 40-55%. Диагноз ИМ устанавливался на основании клинико-функциональных критериев, рекомендованных ВОЗ; для оценки острой СН пользовались классификацией Killip, Kimbrell (1967); для диагностики СН в постинфарктный период — классификацией NYHA.

Объемная нагрузка проводилась с помощью аппарата “Вакуум”, который представляет собой вакуумный насос, соединенный с помощью шлангов с двумя камерами. В камеры помещают нижние конечности больного и герметизируют на уровне верхней трети бедра. Включают насос и снижают давление внутри камер на 60 мм рт.ст. ниже атмосферного, при этом в венах нижних конечностей депонируется 600-800 мл крови. При одномоментной быстрой разгерметизации этот объем крови устремляется к сердцу, создавая нагрузку. Параллельно при этом регистрируют эхокардиографию (ЭхоКГ) и доплер ЭхоКГ с оценкой систолической, диастолической функции и ремоделирования ЛЖ.

Критерии включения: первичный передне-перегородочный ИМ, подтвержденный наличием типичного болевого синдрома, подъема сегмента ST с формированием патологического зубца Q, характерной динамики КФК; возраст 40-70 лет, мужской пол; отсутствие клинических признаков СН в первые сутки ИМ; стабильная гемодинамика; исходная ФВ в пределах 40-55%.

Критерии исключения: признаки гипертрофии левых и правых отделов сердца; развитие острой аневризмы сердца; тяжелые сопутствующие заболевания.

Группы больных. Группой контроля явились 15 здоровых добровольцев того же возраста, что и больные основной группы (n=40). Больные ИМ, исходя из реакции на ОН, разделены на две группы: 1 группа — больные с сохраненным ДР ЛЖ, 2 группа — больные со сниженным ДР ЛЖ (см. ниже).

Больные ИМ получали базовую терапию при остром ИМ. Тромболитическую терапию больные не получали. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев.

Инструментальные исследования: ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на 1, 20 сутки и 6-й месяц заболевания; ЭхоКГ, доплер ЭхоКГ проводили по стандартной методике с использованием аппарата SSD-800 фирмы “Phillips” [9].

Определяли: скорость раннего диастолического наполнения (ДН) — Е ЛЖ, см/с; скорость позднего ДН — А ЛЖ, см/с; диастолический коэффициент (отношение Е к А) — Е/А ЛЖ, отн. ед.; процент вклада предсердий в наполнение желудочков — %А; время замедления кровотока раннего диастолического потока — Tdec ЛЖ, мс; время изоволюмического расслабления ЛЖ — IVRT ЛЖ, мс. Из показателей систолической функции анализировались: КДО ЛЖ, мл, КСО ЛЖ, мл и ФВ ЛЖ % (Simpson).

Безопасную кратковременную ОН (5 мин) проводили на 5 сутки путем перераспределения собственной крови обследуемого, воздействием отрицательного давления на нижнюю часть тела (ОДНТ), используя оригинальное устройство “Вакуум-2”, сконструированного нами [10]. Вышеописанные показатели ТМДП оценивались в покое, на высоте ОН и на 5-й минуте восстановительного периода.

Статистический анализ проводили с помощью электронных таблиц Excel 5.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, для больных ИМ по сравнению с контрольной группой характерно нарушение ДФ ЛЖ уже в 1-е сутки заболевания, что характеризуется достоверным снижением Е, Е/А ($p < 0,0001$), уве-

Таблица 2

**Изменения показателей трансмитрального потока у здоровых
и больных ИМ при объемной нагрузке ($M \pm m$)**

Показатель	Контроль			1 группа			2 группа		
	Фон	ОН	5 мин	Фон	ОН	5 мин	Фон	ОН	5 мин
E, см/с	72,5±2,9	83,7±2,6*	74,6±3,8	38,5±4,07	49,25±2,6**	39,6±4,12	37,92±3,65	38,15±4,5	38,96±4,64
A, см/с	52,5±5,8	60,25±5,8*	53,9±5,8	55,8±5,96	68,4±2,39	56,6±5,96	54,92±1,09	61,53±1,0*	61,84±1,09
E/A	1,38±0,04	1,39±0,05	1,38±0,04	0,69±0,02	0,72±0,03	0,70±0,02	0,69±0,03	0,62±0,02*	0,63±0,02
%A, %	26,6±1,71	27,9±2,2	26,8±1,9	38,5±3,72	43,2±2,91*	39,2±2,92	35,3±3,67	49,7±4,17*	42,4±3,98
T dec, мс	172±13,6	156±15,9*	169±15,2	207,0±9,62	203,7±12,6	211,2±10,2	212,7±13,4	228,6±12,5*	220,2±14,8**
IVRT, мс	84,8±4,6	64,5±3,7*	89,9±5,7	111,5±4,8	89,96±7,29*	108±3,9	114,8±5,0	123,6±8,09**	121,7±9,2**

Примечание: * — $p < 0,002$, ** — $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели систолической и диастолической функций ЛЖ на 20 сутки ИМ ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа		p
	НТ	НР	НР	ПНТ и РТ	
ФВ, %	47,09±4,24	46,18±3,23	47,16±4,17	46,17±3,9	Нд
ПЗРЛП, см	3,2±0,16	3,28±0,18	3,26±0,11	3,5±0,15	Нд
E ЛЖ, см/с	50,4±3,64	42,4±2,01	45,6±3,45	81,4±4,55	*0,001, **0,05
A ЛЖ, см/с	39,7±3,15	58,8±5,3	60,8±2,39	47,9±3,85	*0,001, **0,05
E/A ЛЖ, ед.	1,27±0,03	0,66±0,04	0,67±0,09	1,7±0,05	*0,001
%A ЛЖ, ед.	39,6±2,02	54,8±1,2	54,6±2,04	29,6±2,14	*0,002, **0,05
DT ЛЖ, мс	172±18,4	216±26,4	228±12,4	136±11,5	*0,002, **0,05
Ср. ЛАД, мм рт.ст.	18,7±2,69	21,18±3,32	22,13±3,09	26,82±4,5	**0,05

Примечание: * — $p < 0,002$, ** — $p < 0,05$.

Сокращения: НТ — нормальный тип ТМДП, НР — нарушения релаксации ЛЖ, ПНТ и РТ — “псевдонормальный” и рестриктивный типы ТМДП.

личением A и %A ($p < 0,006$), удлинением диастолических интервалов — IVRT ($p < 0,005$) и T dec ($p < 0,05$).

При создании ОН у здоровых лиц (табл. 2) отмечается увеличение E на 12% ($p < 0,002$), A — на 8% ($p < 0,05$), повышения E/A и %A не наблюдалось. Укорачивались продолжительность IVRT и Tdec ЛЖ ($p < 0,002$).

У больных ИМ на ОН отмечалось 2 типа изменений ТМДП (табл. 2):

1 группа — больные, у которых на ОН изменения ТМДП были однонаправлены со здоровыми: достоверно увеличился E и A ($p < 0,05$), не изменился E/A, укоротился IVRT ЛЖ и Tdec ($p < 0,002$). Но, в отличие от здоровых, достоверно увеличился %A ($p < 0,002$), показатели возвратились к 5 мин покоя.

2 группа — больные, у которых на ОН отмечалось отсутствие увеличения E ($p > 0,05$), достоверно увеличился A на 12% ($p < 0,002$), следовательно уменьшился E/A ($p < 0,05$), и достоверно удлинился IVRT ЛЖ и Tdec ($p < 0,05$); изменения не возвратились к исходным к 5 мин восстановительного периода.

На 20 сутки (табл. 3) у 27,6% больных 1 группы ДФ полностью нормализовалась, ДК составил $1,36 \pm 0,09$ ед., у 72,4% больных сохранялись НР ЛЖ. Клинически ни у одного больного явлений СН не наблюдалось (рис. 1а).

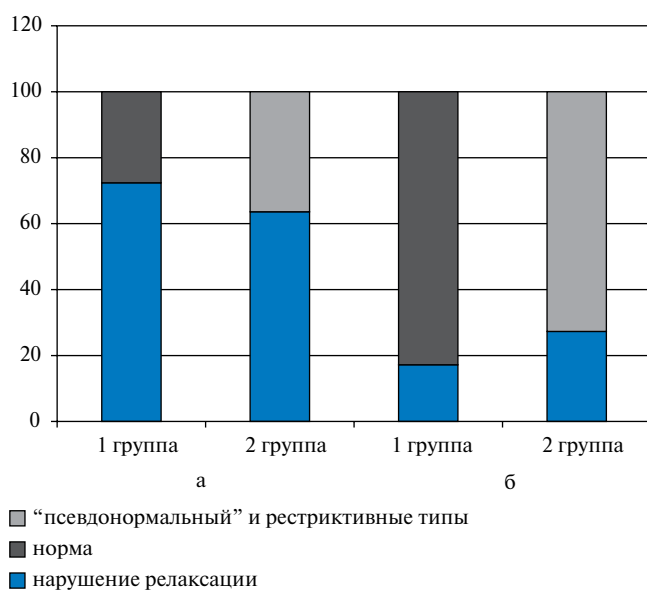


Рис. 1. Состояние ДФ ЛЖ у больных ИМ: а) на 20-е сутки после ИМ; б) на 6-й месяц после ИМ.

Во 2 группе у 63,6% больных сохранялись нарушения релаксации ЛЖ, у 36,3% наблюдался ПНТ и РТ типы ДД, явления СН зарегистрированы у 9% больных в госпитальный период (рис. 1а).

Таблица 4

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ на 6-й месяц ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа		p
	НТ	НР	НР	ПНТ и РТ	
ФВ, %	56,9 $\pm$ 4,12	47,11 $\pm$ 3,9	46,18 $\pm$ 4,8	39,12 $\pm$ 1,8	*p<0,002
ПЗРЛП, см	3,18 $\pm$ 0,15	3,26 $\pm$ 0,1	3,22 $\pm$ 0,13	3,9 $\pm$ 0,11	**p<0,05
Е ЛЖ, см/с	66,5 $\pm$ 4,54	41,8 $\pm$ 3,11	46,7 $\pm$ 4,53	80,3 $\pm$ 4,13	*p<0,0001, **p<0,05
А ЛЖ, см/с	48,9 $\pm$ 4,5	52,9 $\pm$ 4,8	63,1 $\pm$ 2,8	42,9 $\pm$ 3,3	**p<0,05
Е/А ЛЖ, ед.	1,36 $\pm$ 0,03	0,79 $\pm$ 0,05	0,74 $\pm$ 0,04	1,87 $\pm$ 0,07	*p<0,001
%А ЛЖ, ед.	26,7 $\pm$ 2,56	39,6 $\pm$ 2,12	42,7 $\pm$ 3,24	23,1 $\pm$ 2,05	*p<0,001, **p<0,05
ДТ ЛЖ, мс	168 $\pm$ 14,6	209 $\pm$ 22,2	220 $\pm$ 14,5	132 $\pm$ 3,25	*p<0,0001, **p<0,05
Ср. ЛАД, мм рт.ст.	16,9 $\pm$ 2,4	20,19 $\pm$ 4,31	22,95 $\pm$ 2,1	29,98 $\pm$ 2,98	**p<0,05

Примечание: * — p<0,002, ** — p<0,05.

На 6 месяц (табл. 4) у больных 1 группы в 82,8% нормализовалась ДФ ЛЖ, ДК составил 1,36 $\pm$ 0,03, лишь у 17,2% больных сохранялись умеренные нарушения ДФ ЛЖ. Во 2 группе у 27,3% сохранялись НР ЛЖ, у 45,5% больных ПНТ и РТ ТМДП без явлений СН и у 27,3% больных развился РТ с явлениями СН (у 67% — ФК II-III, у 33% — ФК IV) (рис. 16).

Известно, что структура наполнения желудочков сердца зависит от способности миокарда расслабляться и растягиваться, от камерной жесткости, механических факторов — величины градиента давления между предсердиями и желудочками, силой сокращения предсердий, от величины давления в предсердиях, величины КДД в желудочках [2, 5, 9, 11, 12]. При ИМ нарушение структуры наполнения идет за счет замедления расслабления в сочетании со снижением растяжимости как следствие зон ишемии миокарда, приводящей как к замедленному удалению кальция из миофибрилл, так и снижению содержания АТФ. В процессе возникновения и прогрессирования застойной СН спектр ТМДП начинает изменяться от нарушения расслабления “гипертрофического” через “псевдонормальный” до “рестриктивного” типа ДД, которые соответствуют больным с начальной, умеренной и выраженной ДД ЛЖ [9, 13]. Нарушения ДФ ЛЖ в 1 сутки ИМ у наших пациентов соответствуют Канадской классификации 1-2 степени тяжести ДД ЛЖ или нарушению релаксации (НР) ЛЖ, то есть “гипертрофическому” типу ДД [14].

В последние годы проведены работы, где подчеркивается значение ишемии как основного фактора, лимитирующего расслабление миокарда и влияющего на его жесткость. Результаты исследований подтверждают, что именно диастолические свойства детерминируют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам у больных КБС [8, 15]. Традиционная интерпретация изменений ДФ по динамике показателя Е/А, когда его увеличение

однозначно трактуется как улучшение, а уменьшение — как ухудшение диастолического наполнения ЛЖ, может привести к ошибочным выводам. Особенности реакции системы кровообращения на ОДНТ, проводимой нами на 5 сутки ИМ, заключается в выраженном и практически изолированном увеличении преднагрузки. Уникальной особенностью ОН является то, что компенсация возросшей преднагрузки и поддержание адекватного сердечного выброса в этих условиях осуществляется, в основном, усилением систолы предсердий, а не ростом ЧСС, что делает ОН “идеальным методом” для исследований “диастолического резерва”. В нашем обследовании изменения ТМДП у больных 1 группы на ОН мы трактовали как сохраненный ДР, так как эти изменения были подобны реакции здоровых добровольцев на ОН, на 6 месяц у этих больных СН не развилась. При более выраженной диастолической дисфункции не наблюдалось прироста Е в ответ на ОН и, соответственно, уменьшился V_e/V_a — сниженный ДР, в этой группе у 27,3% больных развилась СН. Одновременно с этим важна интерпретация диастолических интервалов: так, у больных со сниженным ДР на ОН не наблюдалось увеличения скорости релаксации; удлинились IVRT и Tdec ЛЖ.

Заключение

1. Нагрузочный тест ОДНТ является безопасным и информативным методом для определения ДР ЛЖ и выявления больных с высоким риском развития застойной СН у больных ИМ.

2. У больных со сниженным ДР ЛЖ при ОН отмечается уменьшение Е, достоверное увеличение А, уменьшение Е/А и удлинение IVRT и Tdec; в постинфарктный период в 27,3% случаев развивается застойная СН.

3. Клинически СН в течение 6 месяцев развивается только у больных ИМ со сниженным диастолическим резервом.

Литература

1. Bojö L, Wandt B, Ahlin NG. Reduced left ventricular relaxation velocity after acute myocardial infarction. *Clinical Physiology*. 1998 May; 18(3): 195-201. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2281.1998.00093.x>
2. Møller JE, Søndergaard E, Seward JB, et al. Ratio of left ventricular peak E-wave velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction: prognostic and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Feb; 35(2): 363-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00575-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00575-6)
3. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function *Journal of the American Society of Cardiology*. 2001 Dec; 14(12): 1143-52. <http://dx.doi.org/10.1067/mje.2001.115391>
4. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 18 (12): 1882-9, 1997 Dec. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70416-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70416-3)
5. Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 May 5; 43(9): 1646-53 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.036>
6. Nikitin NP, Alavi AL. Diastolic dysfunction features during left ventricular remodeling in chronic heart failure. *Kardiologiia* 1998; 3: 56-62. Russian (Никитин Н.П., Алави А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1998; 3: 56-62).
7. Dabrowska-Kugacka A, Claeys MJ, Rademakers FE. Diastolic indexes during dobutamine stress echocardiography in patients early after myocardial infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 11 (1): 26-35, 1998 Jan. [http://dx.doi.org/10.1016/S0894-7317\(98\)70117-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0894-7317(98)70117-8)
8. Belenkov JuN, Ageev FT, Mareev VJu. Dynamic of diastolic filling and diastolic reserve of left ventricle in patients with chronic heart failure in different kind of treatment: comparative Doppler-echocardiography trial. *Kardiologiia* 1996; 9: 38-50. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплер-Эхокардиографическое исследование. *Кардиология* 1996; 9: 38-50).
9. Ovchinnikova AG, Ageev FT, Mareev VJu. Methodical aspects in use Doppler echocardiography in left ventricular diastolic dysfunction diagnose. *Heart failure*. 2000. Vol 1/1. Russian (Овчинникова А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2000. Том 1/1).
10. Mirrahimov MM, Baltabaev TB, Beishenkulov MT. Prediction of development heart failure in acute myocardial infarction. Congress on internal medicine of Central Asia's countries. Tashkent. September 1994: 114. Russian (Миррахимов М.М., Балтабаев Т.Б., Бейшенкулов М.Т. и др. Прогнозирование развития явной сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда. В сб.: Конгресс по внутренней медицине стран Центральной Азии. Ташкент. Сентябрь 1994: 114).
11. Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates early ventricular expansion after experimental myocardial infarction. *Cardiovascular research*. 2005 Feb 1; 65(2): 446-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.10.008>
12. Nikitin NP, Alavi AL, Goloskokova VJu. Process of late heart remodeling in patients after an myocardial infarction and their prognostic implications. *Kardiologiia*. 1999; 1: 54-8. Russian (Никитин Н.П., Алави А.Л., Голоскокова В.Ю. и др. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. *Кардиология* 1999; 1: 54-8).
13. Burgess MI, Atkinson P, Ray SG. Restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: significance of concomitant preserved systolic function. *Echocardiography*. 2000 Oct; 17(7): 659-64. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1540-8175.2000.00659.x>
14. Nelasov JuN, Kastanali AA. On a question of modification of Canadian consensus guidelines for classifying diastolic dysfunction. *Heart failure* 2000. Vol 1/1. Russian (Неласов Ю.Н., Кастанали А.А. К вопросу о модификации Канадской классификации диастолической дисфункции левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2000. Том 1/1).
15. Podolec P, Rubis P, Tomkiewicz-Pajak L. Usefulness of the evaluation of left ventricular diastolic function changes during stress echocardiography in predicting exercise capacity in patients with ischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Jul; 21(7): 834-40. doi: 10.1016/j.echo.2007.12.008. Epub 2008 Jan 28.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Гринштейн И. Ю.¹, Савченко А. А.^{1,2}, Гринштейн Ю. И.¹, Шимохина Н. Ю.¹, Петрова М. М.¹, Гвоздев И. И.²

Цель. Изучить в динамике особенности гемостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте (АСК).

Материал и методы. В исследование включены 53 пациента в первые 24 часа от развития ОИМ. Контрольная группа сформирована из 50 относительно здоровых добровольцев. Все пациенты до начала лечения и реваскуляризации были обследованы на резистентность к АСК и разделены на группы чувствительных (ЧКАСК) и резистентных (РКАСК) к ацетилсалициловой кислоте. В комплексной терапии присутствовала двойная антиагрегационная терапия (АСК+клопидогрель). Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Методом хемилюминесцентного анализа исследовалась функциональная активность нейтрофилов.

Результаты. У РКАСК пациентов ОИМ в 1-е и на 10-е сутки выявляется увеличение уровня АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 0,1 мкМ) и повышение уровня фактора Виллебранда. На 10-е сутки у ЧКАСК пациентов снижается уровень АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 5 мкМ), повышается содержание фактора Виллебранда. Независимо от чувствительности к АСК у пациентов ОИМ повышен уровень РФМК, удлиняется тромбиновое время и снижено содержание Д-димеров. Кинетика хемилюминесценции нейтрофилов пациентов с ОИМ отличается от контрольной группы только увеличением времени выхода на максимум. У резистентных к АСК пациентов в 1-е сутки обследования обнаружено снижение индекса активации нейтрофилов, величина которого на 10-е сутки лечения нормализуется.

Заключение. У РКАСК пациентов с ОИМ наблюдается повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, снижение их количества и увеличение уровня фактора Виллебранда. Риск тромбообразования у РКАСК на 10-е сутки лечения обусловлен сохраняющимся нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов. Состояние коагуляционного гемостаза на 1-е и 10-е сутки ОИМ характеризуется активацией начальной стадии свертывания с увеличением длительности свертывания и значительным снижением содержания Д-димеров. При ОИМ выявляется замедленная скорость развития "респираторного взрыва" в нейтрофильных гранулоцитах, что, по-видимому, связано с компенсаторными процессами в организме и двойной антиагрегационной терапией, обладающей противовоспалительным действием.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ацетилсалициловая кислота, тромбоциты, агрегация, нейтрофилы, хемилюминесцентная активность.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия.

Гринштейн И. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, Савченко А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии им. профессора А. Т. Пшоники, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, засл. врач РФ, Шимохина Н. Ю. — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, Гвоздев И. И. — м.н.с. лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии.

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

ОКС — острый коронарный синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, АТ — агрегация тромбоцитов, АДФ — аденозиндифосфат, САТ — спонтанная агрегация тромбоцитов, АСК — ацетилсалициловая кислота, РКАСК — резистентные к АСК, ЧКАСК — чувствительные к АСК, КИА — коэффициент ингибирования агрегации, ФВ — фактор Виллебранда, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, АТ III — антитромбин III, ХЛ — хемилюминесценция, Тmax — время выхода на максимум интенсивности ХЛ, Imax — максимальное значение интенсивности ХЛ, S — площадь под хемилюминесцентной кривой, S индуцированная зимозаном ХЛ/S спонтанная ХЛ — индекс активации.

Рукопись получена 13.01.2016
Рецензия получена 18.01.2016
Принята к публикации 25.01.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 36–41
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-36-41>

DYNAMICS OF HEMOSTASIS AND NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY CHANGES IN PATIENTS WITH VARIOUS SENSITIVITY TO ACETYLSALICYLIC ACID IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Grinshtein I. Yu.¹, Savchenko A. A.^{1,2}, Grinshtein Yu. I.¹, Shimokhina N. Yu.¹, Petrova M. M.¹, Gvozdev I. I.²

Aim. To study in dynamics the specifics of hemostasis and functioning of neutrophilic granulocytes in patients with acute myocardial infarction (MI) sensitive and resistant to acetylsalicylic acid (ASC).

Material and methods. Totally, 53 patients included during first 24 hours from MI onset. Controls were 50 relatively healthy volunteers. All patients before treatment and revascularization were assessed for resistance to ASC and selected to groups as sensitive (SASC) and resistant (RASC). In complex therapy there was double antiplatelet therapy (ASC+clopidogrel). The parameters of vessel-platelet and plasma hemostasis were assessed. Via the chemiluminescent analysis we studied functional activity of neutrophils.

Results. In RASC patients with MI on 1st and 10th day we found increased ADP aggregation of thrombocytes (ADP 0,1 mcM) and increase of von Willebrand factor. On 10th day in SASC patients there was decrease of ADP aggregation (ADP 5 mcM), von Willebrand factor increases. Not related to ASC sensitivity, in MI patients there is

increase of SFMC, thrombin time is increased and D-dimer is low. Kinetics of chemiluminescence of neutrophils in MI patients differs from controls only by increased time of reached maximum. In ASC resistant patients on 1st day of evaluation there is decrease of neutrophil activation index, which gets to normal by 10th day of treatment.

Conclusion. In RASC MI patients there is increased ADP aggregation of platelets, decrease of platelets number and increase of von Willebrand factor levels. Thrombosis risk in RASC patients on 10th day of treatment is caused by remaining disordered vessel-platelet hemostasis and increased spontaneous platelets aggregation. Plasmatic hemostasis on 1st and 10th days of MI shows activated onset of clotting with increase of clotting duration and significant decrease of D-dimer. In MI there is slowed velocity of development of "respiratory boost" in neutrophilic granulocytes that is probably related to compensatory processes in organism and double antiplatelet therapy which is antiinflammatory as well.

Key words: acute myocardial infarction, acetylsalicylic acid, platelets, aggregation, neutrophils, chemiluminescent activity.

Изменения в гемостазе и активация воспалительных процессов тесно ассоциированы между собой, вследствие чего тромбоцитарно-лейкоцитарное взаимодействие становится ведущим в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). При этом взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов реализуется различными механизмами: контактным путем (формирование агрегатов) и гуморальным (сигнальные коммуникации при участии различных биологически активных веществ) [1, 2].

Антитромбоцитарная терапия при ОКС предотвращает возможность активного тромбообразования, но зачастую имеет место недостаточный ответ на дезагреганты. В этих случаях речь идет о резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Повышенная резистентность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и клопидогрелю наиболее часто наблюдается при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, что объясняет высокий риск развития ишемических осложнений у пациентов с ОКС по сравнению со стабильной ишемической болезнью сердца [3, 4]. Вместе с тем, роль воспаления и, в частности, функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в развитии вторичной резистентности при остром инфаркте миокарда (ОИМ) остается не ясной. Поэтому весьма перспективным представляется комплексное изучение показателей гемостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОИМ.

Целью исследования явилось изучение в динамике особенностей гемостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с ОИМ, чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте (АСК).

В качестве показателей функциональной активности нейтрофилов исследована кинетика люминолзависимой хемилюминесценции в связи с тем, что синтез первичных и вторичных активных форм кислорода отражает состояние “респираторного взрыва” клеток, который развивается при их взаимодействии с объектом фагоцитоза и интегрально характеризует уровень фагоцитоза и внешнего киллинга нейтрофилов [5, 6].

Материал и методы

В исследование включены 53 пациента в первые 24 часа от развития ОИМ (средний возраст — 61,1±1,1 лет, 25 мужчин и 28 женщин). Критериями включения в исследование были: ОИМ у пациентов обоего пола в возрасте от 35 до 75 лет в первые 24 часа поступления в стационар от начала заболевания, не принимавших

до госпитализации антиагреганты и антикоагулянты и подписавших информированное согласие. Диагноз ОКС, а в дальнейшем — острого инфаркта миокарда с элевацией или депрессией сегмента ST и положительным тропонином Т устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [7]. Критерии исключения: сопутствующий сахарный диабет, тяжелая сопутствующая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении в стационар, отсутствие информированного согласия. Всем больным была проведена реперфузионная терапия в виде чрескожного коронарного вмешательства. В дальнейшем пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию (АСК 75-100 мг, клопидогрель 75 мг) после первичной болюсной дозы АСК (250-325 мг) и клопидогреля (300 мг), а также лечение β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, статинами. Контрольная группа сформирована из 50 относительно здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний (все испытуемые были обследованы на наличие сердечно-сосудистых заболеваний), сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст — 56,9±1,4 года, 27 мужчин и 23 женщины). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все больные до начала лечения и реваскуляризации были обследованы на резистентность к АСК и, соответственно, разделены на группы чувствительных и резистентных к АСК. Оценка резистентности/чувствительности к АСК осуществлялась *in vitro* путем последовательного инкубирования обогащенной тромбоцитами плазмы с 5 мкМ аденозиндифосфата (АДФ) и 3,36 мМ АСК и определения уровня агрегации тромбоцитов после каждого инкубирования. Сущность определения заключалась в том, что у пациентов до начала терапии АСК исследовали АДФ-индуцированную и АСК-зависимую агрегацию тромбоцитов и по разнице последних определяли величину коэффициента ингибирования агрегации (КИА). Величина КИА <24% свидетельствует о резистентности к АСК, при КИА ≥24% — о чувствительности к АСК [8].

Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: агрегация тромбоцитов, спонтанная

Таблица 1

**Динамика показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза
у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОИМ (Ме, C_{25} - C_{75})**

Показатели	Контроль n=50 1	ЧкАСК, n=34		РкАСК, n=19	
		1-е сутки 2	10-е сутки 3	1-е сутки 4	10-е сутки 5
Тромбоциты, 109/л	215,0 (187,0-242,0)	216,0 (200,0-240,0)	250,0 (210,5-325,5) $p_2=0,048$	184,5 (180,0-207,5) $p_1=0,048$ $p_2=0,010$	180,0 (146-230,0) $p_3=0,027$
САТ, усл. ед.	1,33 (1,17-1,64)	1,50 (1,22-1,95)	1,625 (1,32-2,12)	1,72 (1,28-2,72)	1,60 (1,49-2,78) $p_1=0,027$
АТ с АДФ 0,1 мкМ, усл. ед.	1,72 (1,48-2,26)	2,06 (1,72-3,02)	2,07 (1,41-2,63)	3,21 (1,50-3,81) $p_1=0,049$	2,27 (1,92-3,53) $p_1=0,040$
АТ с АДФ 5 мкМ, %	38,3 (25,0-48,7)	32,6 (26,2-35,1)	23,7 (19,5-28,6) $p_1=0,024$ $p_2=0,030$	24,4 (21,1-29,8) $p_1=0,036$	19,2 (16,1-22,9) $p_1=0,007$
АТ с адреналином, 10 мкг/мл, %	36,9 (21,2-47,9)	13,9 (9,2-22,9) $p_1=0,017$	19,55 (10,9-26,3) $p_1=0,003$	12,5 (9,1-25,5) $p_1=0,033$	13,8 (8,3-25,6) $p_1=0,008$
Фактор Виллебранда, %	112,0 (98,0-128,0)	149,0 (89,0- 167,0)	161,5 (121,6-177,0) $p_1=0,003$	159,0 (108,0-190,0) $p_1<0,001$	155,0 (149,0-185,1) $p_1<0,001$

Примечание: p_1 — статистически значимые различия с контрольными показателями, p_2 — с показателями ЧкАСК пациентов на 1-е сутки обследования, p_3 — с показателями ЧкАСК пациентов на 10-е сутки лечения.

и индуцированная, с применением в качестве индукторов АДФ в дозах 0,1 мкМ и 5 мкМ и адреналина в дозе 10 мкг/мл на агрегометре “LA230-2 БИОЛА” (Россия). Определяли концентрацию фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови. Исследовали следующие показатели плазменного гемостаза: содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень Д-димера, тромбиновое время (ТВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), антитромбин III (АТ III) на анализаторе “STA-COMPACT” (Швейцария).

Исследование спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) гранулоцитов крови осуществляли с помощью хемилюминесцентного анализатора “CL3606M” (СКТБ “Наука”, Красноярск, Россия) [5]. Результаты хемилюминесцентного анализа характеризовали по следующим параметрам: время выхода на максимум интенсивности ХЛ (T_{max}), максимальное значение интенсивности ХЛ (I_{max}) и площадь (S) под хемилюминесцентной кривой. Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, оценивали соотношением площади, индуцированной (Синд) к площади спонтанной (Спонт) и определяли как индекс активации.

Исследование системы гемостаза и функциональной активности нейтрофилов проводилось в первые 24 часа после госпитализации пациентов в палату интенсивной терапии и в динамике — на 10-е сутки.

Описание выборки проводили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок (сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому критерию Манна-

Уитни. Достоверность различий между показателями зависимых выборок (сравнение в каждой группе больных между 1- и 10-ми сутками обследования) оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc. 2004).

Результаты

При исследовании состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обнаружено, что только у резистентных к АСК пациентов в периферической крови в 1-е сутки обследования снижено содержание тромбоцитов как относительно контрольных значений, так и показателей, выявленных у чувствительных к АСК пациентов ОИМ (табл. 1). При этом у ЧкАСК пациентов ОИМ на 10-е сутки лечения количество тромбоцитов в крови повышается относительно исходного уровня, тогда как у РкАСК пациентов — не изменяется. Уровень спонтанной агрегации тромбоцитов у РкАСК пациентов на фоне терапии повышается относительно контрольных значений. Только у РкАСК пациентов ОИМ в 1-е и 10-е сутки лечения выявляется увеличение уровня АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 0,1 мкМ) относительно контрольного диапазона. На 10-е сутки лечения у ЧкАСК пациентов снижается уровень АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 5 мкМ), относительно контрольного и исходного диапазона, а также повышается содержание фактора Виллебранда по отношению к контролю. У РкАСК пациентов на 1-е и 10-е сутки обследования уровень АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 5 мкМ) снижен относительно контрольных значений, а также повышено содержание фактора Виллебранда. Независимо от чувствительности к АСК

Таблица 2

**Динамика показателей коагуляционного гемостаза
у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОИМ (Ме, C₂₅-C₇₅)**

Показатели	Контроль n=50 1	ЧкАСК, n=34		РкАСК, n=19	
		1-е сутки 2	10-е сутки 3	1-е сутки 4	10-е сутки 5
Фибриноген, г/л	2,90 (2,63-3,39)	3,41 (2,58-3,97)	4,27 (3,07-5,05) p ₁ =0,001	2,89 (2,68-5,07)	3,76 (2,91-5,35) p ₁ =0,049 p ₄ =0,026
РФМК, мг %	7,50 (5,50-9,50)	44,00 (17,00-112,50) p ₁ <0,001	46,00 (28,00-184,00) p ₁ <0,001	24,00 (15,00 -111,00)	45,50 (15,00-169,00) p ₁ <0,001 p ₄ =0,002
Антитромбин III, %	97,5 (89,0-103,0)	94,5 (90,0-104,0)	104,0 (98,0-117,0) p ₁ =0,012 p ₂ =0,036	101,0 (73,0-111,0)	100,0 (91,0-113,0)
ТВ, сек.	15,70 (14,70-16,80)	20,60 (17,50-27,50) p ₁ <0,001	17,35 (16,80-20,11) p ₁ <0,001	21,20 (19,40-25,20)	17,40 (16,40-19,70) p ₁ =0,018 p ₄ =0,049
АЧТВ, сек.	35,10 (32,80-36,50)	33,45 (30,20-37,30)	30,10 (27,60-36,25) p ₁ =0,009 p ₂ =0,014	36,00 (34,20-41,80)	29,60 (26,50-31,90) p ₁ <0,001 p ₄ =0,018
Д-димеры, нг/мл	220,0 (168,0-220,0)	22,0 (14,0-79,0) p ₁ <0,001	25,0 (16,0-124,0) p ₁ =0,002	68,50 (12,50-223,00) p ₁ =0,023	101,0 (24,0-222,0) p ₁ =0,043 p ₃ =0,012

Примечание: p₁ — статистически значимые различия с контрольными показателями, p₂ — с показателями ЧкАСК пациентов на 1-е сутки обследования, p₃ — с показателями ЧкАСК пациентов на 10-е сутки лечения, p₄ — с показателями РкАСК пациентов на 1-е сутки обследования.

у пациентов с ОИМ значительно понижается адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов.

Исследование состояния коагуляционного гемостаза пациентов с ОИМ позволило установить, что на 10-е сутки лечения у ЧкАСК и РкАСК пациентов повышается содержание фибриногена в плазме крови и снижается уровень АЧТВ (табл. 2). Только у ЧкАСК пациентов на 10-е сутки лечения снижается содержание АТ III относительно исходных и контрольных значений. Независимо от чувствительности к АСК у пациентов с ОИМ на всем диапазоне обследования повышен уровень РФМК, удлиняется тромбиновое время и снижено содержание Д-димеров. Однако у РкАСК пациентов на 10-е сутки лечения наблюдается дополнительное повышение уровня РФМК и сокращается ТВ относительно исходного диапазона, а также выявляется снижение количества Д-димеров относительно значений, выявленных в этот же период у ЧкАСК больных.

Кинетика спонтанной люминол-зависимой хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов крови при ОИМ отличается от контрольной только увеличением времени выхода на максимум и не зависит от чувствительности к АСК (табл. 3). Время выхода на максимум зимозан-индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов у пациентов с ОИМ также увеличено. Однако только у резистентных к АСК пациентов в 1-е сутки обследования обнаружено снижение индекса активации как относительно контрольных значений, так и уровня, выявленного в этот же период у ЧкАСК больных ОИМ. На 10-е сутки лечения у РкАСК пациентов снижается максимум спонтанной хемилюминесценции и, соответственно, нормализуется индекс активации.

Обсуждение

Известно, что ОИМ ассоциируется с повышенной реактивностью тромбоцитов в отличие от стабильного течения ИБС [9]. Резистентность к АСК наиболее часто наблюдается у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что коррелирует с высоким уровнем АДФ в крови, обусловленным генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества АДФ, тромбоксана, повышенным уровнем фактора Виллебранда из-за повреждения эндотелиальных клеток. Кроме того, во время ишемии АДФ может высвобождаться и другими клетками: миоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, окончаниями симпатических нервов [3, 10].

При исследовании обнаружено, что наиболее выраженные различия в зависимости от чувствительности к АСК у пациентов с ОИМ выявляются со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Особенностью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у резистентных к АСК пациентов, в первые 24 часа ОИМ, является увеличение уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при дозе АДФ в 0,1 мкМ, что определяет повышенную готовность тромбоцитов к агрегации. Риск тромбообразования увеличивается также за счет того, что на фоне пониженного количества тромбоцитов в периферической крови, в 1,4 раза повышается содержание фактора Виллебранда. Через 10 дней, на фоне двойной анти-тромбоцитарной терапии у резистентных к АСК пациентов сохраняется высокий уровень АДФ-индуцированной (при дозе 0,1 мкМ) агрегации тромбоцитов и пониженное содержание тромбоцитов при повышенном количестве фактора Виллебранда. Кроме того, у пациентов данной группы на 10-е сутки

Таблица 3

**Динамика хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов
у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОИМ (Ме, C₂₅-C₇₅)**

Показатели	Контроль n=50 1	ЧкАСК, n=34		РкАСК, n=19	
		1-е сутки 2	10-е сутки 3	1-е сутки 4	10-е сутки 5
Спонтанная ХЛ					
Tmax, сек.	634,0 (506,5-1332,5)	1913,0 (1092,0-2594,0)	2300,5 (1793,5-3070,5)	1957,0 (1595,0-2137,0)	2392,0 (1996,0-2850,5)
		p ₁ =0,049	p ₁ =0,003	p ₁ =0,014	p ₁ =0,008
Imax, о.е.×10 ³	45,21 (12,60-61,59)	31,73 (17,85-56,16)	21,31 (15,81-67,08)	52,04 (35,39-68,58)	16,56 (13,87-34,92)
					p ₁ =0,047 p ₄ =0,042
S, о.е.×сек.×10 ⁶	3,21 (1,43-8,51)	5,23 (3,28-70,70)	4,57 (2,67-6,04)	5,46 (4,02-14,98)	4,32 (2,00-28,18)
Зимозан-индуцированная ХЛ					
Tmax, сек.	664,0 (580,0-1285,5)	1091,0 (987,0-1819,0)	1425,5 (1129,5-1850,5)	1559,0 (1374,0-1692,0)	1759,0 (1146,5-2189,0)
		p ₁ =0,041	p ₁ =0,011	p ₁ =0,041	p ₁ =0,023
Imax, о.е.×10 ³	64,69 (23,01-118,70)	81,12 (31,53-118,15)	68,57 (57,22-95,42)	61,95 (30,43-109,96)	41,55 (18,15-75,71)
S, о.е.×сек.×10 ⁶	6,74 (1,23-23,50)	8,52 (5,71-170,80)	9,32 (6,04-13,67)	5,52 (4,42-34,61)	5,89 (1,86-8,23)
Синд./Спонт.	2,17 (1,61-3,63)	2,19 (1,45-2,78)	2,28 (1,52-3,29)	1,36 (1,19-1,84)	1,57 (1,07-2,33)
				p _{1,2} =0,040	

Примечание: p₁ — статистически значимые различия с контрольными показателями, p₂ — с показателями ЧкАСК пациентов на 1-е сутки обследования, p₃ — с показателями ЧкАСК пациентов на 10-е сутки лечения, p₄ — с показателями РкАСК пациентов на 1-е сутки обследования.

лечения повышается уровень спонтанной агрегации тромбоцитов.

У чувствительных к АСК пациентов при лечении на 15,7% повышается содержание тромбоцитов и возрастает уровень фактора Виллебранда.

В 1-е сутки обследования пациентов с ОИМ состояние коагуляционного гемостаза не различается в зависимости от чувствительности к АСК и характеризуется активацией начальной стадии свертывания с увеличением длительности свертывания и значительным снижением содержания Д-димеров. На 10-е сутки лечения также независимо от чувствительности к АСК у обследованных пациентов на фоне короткого ТВ, повышенного количества РФМК и низкого уровня Д-димеров увеличивается содержание фибриногена и укорачивается АЧТВ. Только у чувствительных к АСК пациентов с ОИМ при лечении повышается содержание АТ III. В целом, исходя из сниженного ТВ и АЧТВ, можно заключить, что у пациентов с ОИМ сохраняется повышенный риск тромбообразования. Однако повышение количества АТ III у пациентов с чувствительностью к АСК отражает увеличение антикоагуляционной активности крови.

Особенностью состояния “респираторного взрыва” в нейтрофилах крови у пациентов с ОИМ в 1-е сутки обследования является увеличение длительности выхода на максимум спонтанной и индуцированной люминол-зависимой ХЛ. Время выхода на максимум отражает скорость развития “респираторного взрыва” в случае регуляторного или антигенного воздействия на фагоцитирующие клетки и определяется всем диапазоном активационного каскада, начиная с рецепторных процессов на внешней цитоплазматической

мембране и заканчивая синтезом первичных и вторичных активных форм кислорода [5, 6]. Следует отметить, что стимуляция нейтрофилов метаболитами, образующимися в очаге ишемии, активирует “респираторный взрыв” фагоцитов, в результате которого образуется большое количество свободных радикалов кислорода. Это приводит к повреждению эндотелия, разрушению факторов свертывания, способствует возникновению феномена “no-reflow” [11]. Снижение скорости “респираторного взрыва” нейтрофилов характеризует замедление их функциональной активации, что может быть связано с компенсаторными процессами при воспалительных реакциях, развивающихся при ОИМ.

Особенностью хемилюминесцентной реакции нейтрофильных гранулоцитов у резистентных к АСК пациентов с ОИМ является снижение индекса активации. Спонтанная ХЛ характеризует интенсивность синтеза активных форм кислорода нейтрофилами в состоянии относительного покоя, определяющей регуляторно-температурным воздействием инкубационной среды при термостатировании в кюветном отделении хемилюминесцентного анализатора. Введение в среду инкубации зимозана приводит к активации “респираторного взрыва”, что реализуется в виде высокого уровня синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода [5]. Соответственно, индекс активации характеризует уровень метаболических резервов в нейтрофилах, необходимых для развития “респираторного взрыва” при антигенной (зимозаном) стимуляции. Следовательно, у резистентных к АСК пациентов с ОИМ снижен метаболический потенциал нейтрофильных гранулоцитов

крови для функциональной активации. Снижение метаболического потенциала нейтрофильных гранулоцитов при активации, вероятно обусловлено истощением функциональной активности клеток в результате респираторного взрыва на фоне острой ишемии, а также применением двойной антитромбоцитарной терапии, обладающей противовоспалительным действием. Не исключено, что нейтрофильные гранулоциты реализовали свой потенциал по синтезу активных форм кислорода на высоте острой ишемии и некроза миокарда 12-24 часа тому назад и на момент исследования находятся в фазе метаболического истощения. Возможно, понижение метаболического потенциала нейтрофильных гранулоцитов крови — это генетически детерминированная защита от повреждения миокарда в условиях острой ишемии у резистентных к АСК пациентов. Однако эта гипотеза требует своего подтверждения.

Через 10 суток лечения у РКАСК пациентов с ОИМ выявляется снижение интенсивности спонтанного “респираторного взрыва”, что приводит к нормализации индекса активации. В то же время, независимо от чувствительности к АСК, у больных ОИМ сохраняется удлинение времени выхода на максимум спонтанной и индуцированной ХЛ нейтрофилов крови.

В общем кровотоке тромбоциты вступают в контакт с циркулирующими лейкоцитами [12], что не исключает триггерную роль нейтрофильных гранулоцитов в развитии вторичной резистентности к антитромбоцитарным препаратам в условиях острой ишемии. Следует отметить, что, несмотря на применение двойной антитромбоцитарной терапии (АСК+клопидогрель) при ОИМ на 10-е сутки сохраняется риск тромбообразования, наиболее ярко выраженный у резистентных к АСК пациентов в виде повышенной агрегации тромбоцитов, не нивелируе-

мой комбинацией АСК с клопидогрелем и повышения уровня фактора Виллебранда.

Заключение

Проведенное исследование показало наличие достоверных отличий в показателях тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у резистентных и чувствительных к АСК пациентов с ОИМ. У резистентных к АСК пациентов, несмотря на применение двойной антитромбоцитарной терапии, в течение 10 дней отмечается повышение АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, снижение их количества и повышение уровня фактора Виллебранда. На 10-е сутки лечения отмечается повышение спонтанной агрегации тромбоцитов. Данные изменения ассоциированы со снижением функциональной активности нейтрофилов в 1-е сутки ОИМ. Изменения коагуляционного гемостаза у резистентных и чувствительных к АСК пациентов носят однонаправленный характер и характеризуются активацией начальной стадии свертывания с увеличением длительности свертывания и значительным снижением содержания Д-димеров. Однако у чувствительных к АСК пациентов с ОИМ в конце периода наблюдения выявляется повышение содержания АТ III. При ОИМ выявляется замедленная скорость развития “респираторного взрыва” в нейтрофильных гранулоцитах, что, по-видимому, обусловлено воздействием комбинации АСК и клопидогреля, способных не только понижать агрегацию тромбоцитов, но и оказывать противовоспалительное действие при атеротромбозе. Возможная роль нейтрофильных гранулоцитов в генезе резистентности к АСК при ОИМ требует дальнейшего изучения. Применение двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, резистентных к АСК, не исключает риск тромбообразования.

Литература

1. Becatti M, Fiorillo C, Gori AM, et al. Platelet and leukocyte ROS production and lipoperoxidation are associated with high platelet reactivity in Non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients on dual antiplatelet treatment. *Atherosclerosis* 2013; 231(2): 392-400.
2. Sexton TR, Wallace EL, Macaulay TE, et al. The Effect of Rosuvastatin on Platelet-Leukocyte Interactions in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(3): 306-307.
3. Grinshtein Yul, Kosinova AA, Grinshtein Yu. The possible causes and mechanisms of development of secondary acetylsalicylic acid resistance. *Rossiiskie medicinskie vesti* 2013; 2: 4-13. Russian (Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю. Возможные причины и механизмы развития вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте. *Российские медицинские вести* 2013; 2: 4-13).
4. Kirtane AJ, Rinaldi M, Parise H, et al. Impact of Point-of-Care Platelet Function Testing among Patients with and without Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI with Drug-Eluting Stents: an Adapt-Des Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol* 2012; 59: E291.
5. Savchenko AA, Zdzitoveckij Dje, Borisov AG, et al. Chemiluminescent and enzymatic activity of neutrophils in patients with generalized purulent peritonitis depending on the outcome of the disease. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2014; 5-6: 23-8. Russian (Савченко А. А., Здзитовецкий Д. Э., Борисов А. Г. и др. Хемилюминесцентная и ферментативная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания. *Вестник РАМН* 2014; 5-6: 23-8).
6. Shkapova EA, Kurtasova LM, Savchenko AA. Indicators of lucigenin- and luminol-dependent chemiluminescence of neutrophils in the blood of patients with kidney cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2010; 149: 201-3. Russian (Шкапова Е. А., Куртасова Л. М., Савченко А. А. Показатели люцигенин- и люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови у больных раком почки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010; 149: 201-3).
7. ESC Guidelines For the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054.
8. Grinshtein Yul, Filonenko IV, Savchenko AA, et al. A method for diagnosing resistance to acetylsalicylic acid. Patent № 2413953 Russia, MPK G01N 33/86 (2006.01). Published 10.03.2009, Bul. № 7: 8 p. Russian (Гринштейн Ю. И., Филоненко И. В., Савченко А. А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент № 2413953 РФ, МПК G01N 33/86 (2006.01). Опубл. 10.03.2009, Бюл. № 7: 8 с).
9. Born C, Lazarowski E, van Heusden C, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J.* 2005; 3: 10.
10. Chakroun T, Gerotziakas, Robert F, et al. In vitro aspirin resistance detected by PFA-100 closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor. *Br. J. Haematol* 2004; 124 (1): 80-5.
11. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2006; 3: 499-506.
12. McRedmond JP, Park SD, Reilly DF, et al. Integration of proteomics and genomics in platelets: a profile of platelets proteins and platelet specific genes. *Mol. Cell. Proteomics.* 2004; 3(2): 133-44.

РЕЗЕРВЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕАКТИВНОСТЬ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клинкова А. С., Каменская О. В.

Цель. Изучить резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при различной стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование было включено 112 больных ИБС. В 1-ю группу (45 человек) вошли пациенты с ХСН I-II ФК, во 2-ю (67 человек) — с ХСН III-IV ФК. Методом лазер-доплеровской флоуметрии (ЛДФ) изучались резервы кожного микроциркуляторного кровотока (МЦК) нижних конечностей. Реактивность тканевого метаболизма нижних конечностей определялась методом транскutánной оксиметрии (ТсрО₂). Используя однофакторный логистический регрессионный анализ, вычисляли предикторы неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы в отдаленный период после коронарного шунтирования (КШ).

Результаты. Уровень МЦК между группами не имел статистически значимых отличий. Резервы капиллярного кровотока (РКК) в 1-й группе были выше по сравнению со 2-й — 169,1±2,25% и 147,3±2,46% от фона, соответственно, (p=0,01). Наиболее низкая эффективность доставки кислорода к периферическим тканям была отмечена во 2-й группе (p=0,03). Резервы метаболической активности тканей в период постокклюзионной гиперемии — РТсрО₂ в 1-й и 2-й группах составили 143,2±2,24% и 125,4±2,86% от фона, соответственно, (p=0,01).

Однофакторный логистический регрессионный анализ выявил: 1) РКК менее 125% с наличием сахарного диабета 2 типа увеличивают шансы развития в отдаленный период после КШ хирургически значимых стенозов артерий нижних конечностей (ОШ 3,8; ДИ 1,9-6,5; p=0,002); 2) фракция выброса ЛЖ менее 40%, увеличение уровня гомоцистеина более 15,5 мкмоль/л и показатели РТсрО₂ менее 120% увеличивают шансы развития в отдаленный период после КШ нарушения мозгового кровообращения (ОШ 4,1; ДИ 2,2-7,8; p=0,001).

Заключение. Взаимосвязь гипоксии периферических тканей на фоне дисфункции ЛЖ и гипергомоцистеинемии с развитием в отдаленные сроки после КШ нарушений церебрального кровообращения, а также исходно низкого РКК на фоне СД 2 типа с развитием после КШ хирургически значимых стенозов артерий нижних конечностей обуславливает необходимость расстановки акцентов на оценку резервов микроциркуляторного русла, как одного из ведущих факторов развития сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 42–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-42-47>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, микроциркуляция.

ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Клинкова А.С.* — к.м.н., н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Каменская О.В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

asya_klinkova@mail.ru

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, КШ — коронарное шунтирование, МЦК — микроциркуляторный кровоток, ЛДФ — лазерно-доплеровская флоуметрия, СКО — среднее квадратическое отклонение, Кв — коэффициент вариации, РКК — резерв капиллярного кровотока, РТсрО — резерв ТсрО₂, МЦК-фон — исходная величина микроциркуляторного кровотока, ТсрО₂ фон — исходная величина тканевого напряжения кислорода, МЦКмакс — максимальные значения МЦК, ТсрО₂макс — максимальные значения тканевого напряжения кислорода, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 03.11.2015

Рецензия получена 07.12.2015

Принята к публикации 14.12.2015

MICROCIRCULATORY RESERVES AND TISSUE METABOLISM REACTIVITY IN VARIOUS STAGE ISCHEMIC CONGESTIVE HEART FAILURE

Klinkova A. S., Kamenskaya O. V.

Aim. To assess microcirculatory reserves and tissue metabolism reactivity in patients with coronary heart disease (CHD) with various stages of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Totally, 112 CHD patients included. First group (45 persons) consisted of those with CHF I-II FC, second (67 persons) — CHF III-IV FC. By the method of laser-doppler flowmetry (LDF) we studied reserves of cutaneous microcirculatory blood flow (MBF) of lower extremities. Reactivity of tissue metabolism of lower extremities was assessed by transcutaneous oxymetry (TcPO₂). Using monofactorial logistic regression, we calculated predictors of adverse cardiovascular events in long-term period after coronary bypass operation (CBG).

Results. MBF level between groups did not differ significantly. Reserves of capillary flow (RCF) in the 1st group were higher than 2nd — 169,1±2,25% and 147,3±2,46% from baseline, respectively, (p=0,01). Lowest efficacy of oxygen supply to peripheral tissues was found in 2nd group (p=0,03). Reserves of metabolic activity of tissues during postocclusion hyperemia — RTmO₂ in 1st and 2nd groups were 143,2±2,24% and 125,4±2,86% from baseline, respectively, (p=0,01).

Monofactorial logistic regression analysis revealed: 1) RCF lower 125% with 2 type diabetes do increase odds for surgically significant stenoses in lower limbs arteries

after CBG in long-term perspective (OR 3,8; CI 1,9-6,5; p=0,002); 2) ejection fraction of the LV lower 40%, increased homocysteine >15,5 mcM/L and RTmO₂ less than 120% do increase odds for stroke in long-term period after CBG (OR 4,1; CI 2,2-7,8; p=0,001).

Conclusion. Relation of hypoxia in peripheral tissues at the background of LV dysfunction and hyperhomocysteinemia with development of stroke in long-term period after CBG, as baseline low RCF and DM 2 type with the development of lower limb arteries stenoses after CBG points on the necessity of emphasis on the assessment of microcirculatory reserves as one of leading vascular complications components.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 42–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-42-47>

Key words: coronary heart disease, heart failure, microcirculation.

E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была и остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире, несмотря на значительные достижения в вопросах диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [1].

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) одним из важных факторов возникновения миокардиальной дисфункции является нарушение функции эндотелия коронарных сосудов. Нарушение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками является одним из патофизиологических базисов развития ХСН [2]. Снижение сократительной способности миокарда в совокупности с системной дисфункцией эндотелия лежит в основе нарушения периферического кровообращения, где одним из основных проявлений сердечной декомпенсации является нарушение микроциркуляции. Это может проявляться как изменением структуры сосудистой стенки, так и различными нарушениями периферической микрогемодинамики, что может привести к развитию гипоксии тканей. Таким образом, формируется порочный круг в патогенезе сердечной недостаточности [3].

В современной клинической медицине проблема тканевого кровотока занимает одно из ведущих мест, так как в патогенезе любого заболевания существенная роль принадлежит морфофункциональным изменениям микроциркуляторного русла [4].

В связи с вышеизложенным, цель настоящего исследования — изучить резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ИБС при различной стадии ХСН.

Материал и методы

На базе ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ РФ обследовано 112 пациентов мужского пола с ИБС — ХСН I-IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации. По результатам коронарографии, у данных больных регистрировались хирургически значимые стенозы двух и более магистральных ветвей коронарной артерии.

Критерии исключения из исследования: 1) врожденные и приобретенные пороки сердца, 2) злокачественные новообразования, 3) хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, 4) коронарное шунтирование (КШ) и/или стентирование в анамнезе, 5) хирургически значимые стенозы брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей, 6) наличие язвенных дефектов на нижних конечностях.

Всем больным было выполнено КШ в условиях не пульсирующего режима искусственного кровообращения по стандартной методике: нормотермия, объемная скорость перфузии — 2,5 л/мин/м² площади поверхности тела.

До реваскуляризации миокарда для оценки резервов периферического микроциркуляторного кровотока (МЦК) и реактивности тканевого метаболизма больным

была проведена окклюзионная проба на нижней конечности, не подвергавшейся забору вены для КШ. В основе пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией лежит установленный факт расширения сосудов в ответ на увеличение скорости тока крови, приводящего к увеличению напряжения сдвига, воздействующего на эндотелий [5]. Уровень МЦК регистрировался с помощью лазерно-доплеровского флоуметра фирмы “Transonic Systems Inc” (США) с набором поверхностных датчиков на тыльной поверхности первого межпальцевого промежутка. Метод лазерно-доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет оценить состояние кожного кровотока на уровне микрососудов (капилляры, артериолы, вены) и характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани, измеряемый в перфузионных единицах (перф. ед.) [6].

С помощью транскутанного оксиметра Radiometer TSM 4 (Дания) оценивался уровень парциального давления кислорода (ТсрО₂, мм рт.ст.) на коже тыльной поверхности стопы. Измерение ТсрО₂ является неинвазивной и точной методикой оценки состояния сосудистой системы, определяя наличие адекватного коллатерального кровотока, степень нарушения микроциркуляции и тканевого метаболизма. Нижняя граница нормы ТсрО₂ — 40 мм рт.ст. [7].

Первым этапом регистрировался фоновый уровень МЦК, его σ — среднее квадратическое отклонение (СКО), а также исходные значения ТсрО₂ при физическом покое пациентов с предварительным отдыхом в течение 15 мин и температуре окружающей среды 24° С. Соотношение между МЦК и величиной его изменчивости — СКО оценивается коэффициентом вариации: $K_v = \text{СКО} / \text{МЦК} \times 100\%$, где K_v — коэффициент вариации, СКО — среднее квадратическое отклонение, МЦК — микроциркуляторный кровоток. Увеличение K_v отражает улучшение состояния микроциркуляции в результате активации эндотелиальной секреции, нейrogenного и миогенного механизмов контроля [6].

На втором этапе в области средней трети голени создавалась окклюзия путем нагнетания давления в манжете до 200 мм рт.ст. в течение 3-х минут. После прекращения окклюзии запись МЦК и ТсрО₂ продолжалась до достижения исходного уровня данных показателей. Оценивались резерв капиллярного кровотока (РКК) и резерв ТсрО₂ (РТсрО₂), которые в процентном отношении к исходному уровню показывают максимальный прирост МЦК и метаболическую активность ткани в фазу постокклюзионной гиперемии: $\text{МЦК}_{\text{макс}} (\text{ТсрО}_{2\text{макс}}) / \text{МЦК}_{\text{фон}} (\text{ТсрО}_{2\text{фон}}) \times 100\%$, где показатели МЦК_{фон} и ТсрО₂_{фон} — исходные величины МЦК и тканевого напряжения кислорода; МЦК_{макс}, ТсрО₂_{макс} — максимальные значения МЦК и тканевого напряжения кислорода, зарегистрированные в период постокклюзионной гиперемии. Параметры МЦК_{макс} и ТсрО₂_{макс} характеризуют степень сохранности НО-синтазного механизма вазодилатации и резерв метабо-

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ИБС до КШ

Показатель, единица измерения	1-я группа — больные ИБС с ХСН I-II ФК n=45	2-я группа — больные ИБС с ХСН III-IV ФК n=67	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	44 (97,7)	67 (100)	0,40
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	27 (60)	58 (86,5)	0,0014
Аневризма левого желудочка, n (%)	3 (6,6)	13 (19,4)	0,04
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (13,3)	10 (14,9)	0,52
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз <60%), n (%)	5 (11,1)	10 (14,9)	0,38
Атеросклероз артерий нижних конечностей (стеноз <60%), n (%)	6 (13,3)	17 (25,4)	0,09
Курение, n (%)	28 (62,2)	37 (55,2)	0,46
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (11,1)	14 (21)	0,13
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	5 (11,1)	10 (14,9)	0,38
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст. (M±m)	20,8±2,35	27,2±3,32	0,05
Фракция выброса левого желудочка, % (M±m)	62±1,63	50±1,54	0,03
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см (M±m)	4,4±0,25	5,3±0,16	0,04
Левое предсердие, продольный размер, см (M±m)	4,3±0,15	5,3±0,21	0,03
Фракция выброса правого желудочка, % (M±m)	54,1±2,23	50,2±2,21	0,31
Конечно-диастолический размер правого желудочка, см (M±m)	2,5±0,71	2,8±0,59	0,24
Гемоглобин, г/л (M±m)	157,4±2,52	159,8±3,46	0,48
Гематокрит, % (M±m)	43,8±1,31	45,8±1,85	0,37
Общий холестерин, ммоль/л (M±m)	5,1±0,08	5,2±0,12	0,29
Триглицериды, ммоль/л (M±m)	1,8±0,09	1,9±0,14	0,35
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л (M±m)	3,4±0,13	3,5±0,21	0,28
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л (M±m)	1,0±0,02	0,9±0,05	0,42
Уровень гомоцистеина в крови, мкмоль/л (M±m)	12,1±0,91	15,8±1,72	0,07

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

лической активности ткани. В норме МЦК_{макс} составляет 200–300% [8]. Нормативные значения ТсрО₂_{макс} отсутствуют в литературе, так как данная проба исследовалась в единичных работах [9].

Одновременно с измерением МЦК и ТсрО₂ регистрировались основные показатели гемодинамики — систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС).

До операции анатомо-функциональные параметры правых и левых отделов сердца регистрировались методом трансторакальной эхокардиографии, также анализировался липидный спектр крови, показатели свертываемости крови и уровень гомоцистеина.

В отдаленные сроки после КШ (от 12-ти до 18 месяцев) фиксировались неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт, рестеноз коронарных артерий, развитие гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, а также летальность от сердечно-сосудистой патологии.

Все пациенты подписывали при поступлении в стационар форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом учреждения.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием статистических программ Statistica 6.1 (USA). Так как анализируемые переменные подчинялись закону нормального распределения вероятностей, использовались параметрические методы статистики с расчетом среднего значения — M и ошибки

среднего — m, а также в численных значениях и процентах. Достоверность различий зависимых и независимых величин определяли по t-критерию Стьюдента. Межгрупповое сравнение категориальных величин проводилось с использованием теста χ^2 с поправкой Йетса или с помощью точного теста Фишера. Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Для выявления независимых предикторов неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы в отдаленный период после реваскуляризации миокарда был использован метод однофакторного логистического регрессионного анализа с использованием кодировки: 1 — если фактор присутствовал, и 0 — если фактор отсутствовал. Вычислялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты

Больные ИБС с учетом ФК ХСН были разделены на две группы: 1-я группа (45 человек — 40,2%) — пациенты с ХСН I-II ФК, 2-я группа (67 человек — 59,8%) — пациенты с ХСН III-IV ФК. Возраст больных в 1-й и во 2-й группах составил 59,1±1,42 и 60,8±1,59 лет, соответственно, ($p > 0,05$). По антропометрическим данным группы не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Клинико-функциональная характеристика больных ИБС до КШ представлена в таблице 1.

Во 2-й группе больных в 34% случаев в анамнезе был зафиксирован инфаркт миокарда левого желудочка (ЛЖ) в количестве двух и более, в 1-й группе — в 15% случаев, что статистически значимо меньше ($p = 0,02$).

Также во 2-й группе выявлено большее количество пациентов с наличием постинфарктного кардиосклероза. В результате более выраженных структурных изменений стенки ЛЖ в данной группе отмечено большее количество пациентов с наличием аневризмы ЛЖ по сравнению с 1-й и, соответственно, более низкая сократительная способность миокарда ЛЖ, что привело к увеличению нагрузки на левое предсердие и возрастанию давления в легочной артерии (табл. 1).

По показателям свертываемости крови не было выявлено межгрупповых отличий: протромбиновое время в 1-й и во 2-й группах составило $15,9 \pm 1,34$ и $16,1 \pm 1,59$ сек., соответственно, ($p=0,32$). Международное нормализованное отношение в 1-й и во 2-й группах — $1,02 \pm 0,08$ и $1,08 \pm 0,12$, соответственно, ($p=0,21$). Время свертывания крови в 1-й группе — $4,3 \pm 0,14$ мин, во 2-й — $4,1 \pm 0,21$ мин ($p=0,48$).

Следует отметить наличие тенденции к более высокому уровню гомоцистеина крови у больных 2-й группы по сравнению с 1-й.

На рисунке 1 представлены данные МЦК в покое и максимальные значения микроциркуляции в фазу постокклюзионной гиперемии.

Уровень МЦКфон между двумя группами не имел статистически значимых отличий. Показатель K_v в 1-й группе составил $19,1 \pm 1,54\%$, во 2-й — $17,8 \pm 0,95\%$ ($p=0,13$). Значения РКК в 1-й группе были достоверно выше по сравнению со 2-й — $169,1 \pm 2,25\%$ и $147,3 \pm 2,46\%$, соответственно, ($p=0,01$). Таким образом, резервы МЦК в обеих группах были ниже нормы. Следует выделить пациентов, у которых в постокклюзионный период регистрировались значительно сниженные резервные возможности микроциркуляции: в 1-й группе у 7 человек (15,5%), во 2-й группе — у 21 (31,3%) РКК составил менее 130%, что указывает на более выраженные функциональные нарушения микроциркуляторного русла.

На рисунке 2 представлены данные $TcPO_2$ фон и $TcPO_2$ макс в фазу постокклюзионной гиперемии.

Наиболее низкая эффективность доставки кислорода к периферическим тканям в покое была отмечена во 2-й группе пациентов ($p=0,03$). Показатели метаболической активности тканей в период постокклюзионной гиперемии — $PTcPO_2$ в 1-й и во 2-й группах статистически значимо отличались между собой и составили $143,2 \pm 2,24\%$ и $125,4 \pm 2,86\%$ от фона, соответственно, ($p=0,01$).

Значения САД у больных 1-й и 2-й групп составили $125,2 \pm 2,61$ и $119,2 \pm 2,82$ мм рт.ст. ($p=0,12$), ДАД — $75,8 \pm 3,02$ и $71,2 \pm 1,82$ мм рт.ст. ($p=0,23$), ЧСС — $73,5 \pm 2,42$ и $75,8 \pm 3,51$ уд./мин ($p=0,35$), соответственно.

Таким образом, наиболее сниженные резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма были выявлены в группе больных ИБС с ХСН III-IV ФК, что указывает на более выраженную эндотелиальную дисфункцию у данной категории пациентов. Наиболее низкие значения $TcPO_2$ фон в группе больных

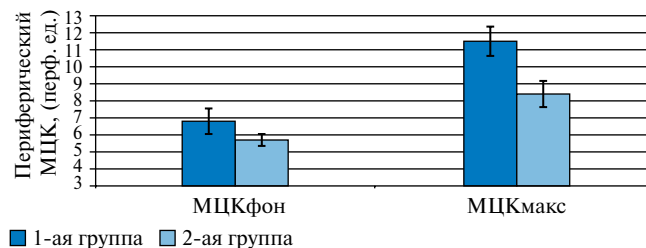


Рис. 1. Резервные возможности микроциркуляторного русла при проведении окклюзионной пробы у больных ИБС с ХСН I-II ФК (1-ая группа) и с ХСН III-IV ФК (2-ая группа) до коронарного шунтирования ($M \pm m$).

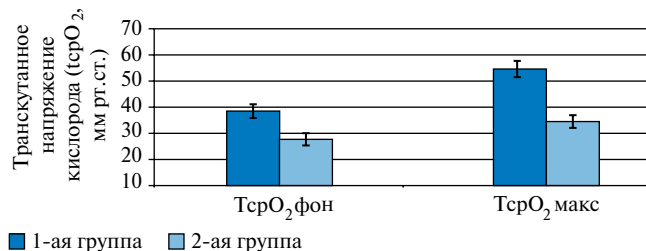


Рис. 2. Реактивность метаболизма периферических тканей при проведении окклюзионной пробы у больных ИБС с ХСН I-II ФК (1-ая группа) и с ХСН III-IV ФК (2-ая группа) до коронарного шунтирования ($M \pm m$).

ИБС с ХСН III-IV ФК по сравнению с пациентами с ХСН I-II ФК при отсутствии статистически значимых межгрупповых отличий по уровню МЦКфон могут указывать на преобладание шунтирующего характера микрокровотока при более высокой градации ФК ХСН.

В таблице 2 представлены сердечно-сосудистые события в отдаленный период после КШ.

В отдаленный период после КШ в обеих группах не было отмечено летальных исходов. Наибольшее количество сердечно-сосудистых событий выявлено во 2-й группе с преобладанием развития гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей и преходящих нарушений мозгового кровообращения.

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа было выявлено следующее: 1) у больных ИБС с низким резервом микроциркуляторного русла (РКК менее 125%) и наличием сахарного диабета (СД) 2 типа увеличиваются шансы развития в отдаленный период после КШ хирургически значимых стенозов артерий нижних конечностей (ОШ 3,8; ДИ 1,9-6,5 $p=0,002$); 2) низкая сократительная способность ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 40%), увеличение уровня гомоцистеина более $15,5$ мкмоль/л и значительно сниженная метаболическая активность периферических тканей в фазу постокклюзионной гиперемии ($PTcPO_2$ менее 120%) увеличивают шансы развития в отдаленный период после КШ нарушения мозгового кровообращения (ОШ 4,1; ДИ 2,2-7,8 $p=0,001$).

Таким образом, прогрессирование атеросклеротического процесса в отдаленные сроки после КШ, преобладающее в группе больных ИБС с ХСН III-IV ФК, ассоциировано с низким резервом периферического МЦК

Таблица 2

Сердечно-сосудистые события в отдаленный период после КШ

Сердечно-сосудистые события в отдаленные сроки после коронарного шунтирования	1-я группа — больные ИБС с ХСН I-II ФК n=45	2-я группа — больные ИБС с ХСН III-IV ФК n=67	p
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (2,2)	1 (1,5)	0,64
Преходящее нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2 (4,4)	10 (15)	0,07
Ишемический инсульт, n (%)	0	1 (1,5)	0,59
Рестеноз коронарных артерий, n (%)	0	1 (1,5)	0,59
Развитие гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий, n (%)	1 (2,2)	5 (7,5)	0,21
Развитие гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей, n (%)	3 (6,7)	13 (18)	0,04
Всего событий, n (%)	7 (15,5)	31 (46,2)	0,001

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

на фоне СД 2 типа до реваскуляризации миокарда. Гипоксия периферических тканей на фоне дисфункции ЛЖ и гипергомоцистеинемии способствует увеличению шансов развития в отдаленные сроки после КШ преходящих нарушений церебрального кровообращения.

Обсуждение

Проблемы диагностики и лечения заболеваний, в основе которых лежат нарушения функции микрососудов, относительно недавно вошли в ряд наиболее актуальных направлений современной науки, имеющих как медицинскую, так и социальную значимость. Широкое внедрение в научно-исследовательскую и клиническую практику современных методов оценки состояния микроциркуляторного русла позволило по-новому взглянуть на роль микрососудистой дисфункции в развитии сердечно-сосудистой патологии [6, 10]. Так, механизм развития ХСН у больных ИБС основан на патологических изменениях на уровне микроциркуляторного русла миокарда. Данные изменения происходят на фоне артериальной гипертензии, в результате которой создается увеличенная постнагрузка давлением, приводящая к развитию гипертрофии миокарда. Авторами было выявлено уменьшение плотности микрососудов в гипертрофированной сердечной мышце со снижением капиллярного резерва, приводящего к гипоперфузии, хронической гипоксии и дисфункции кардиомиоцитов [11, 12].

Общим пусковым фактором развития данных патологических процессов является нарушение функции эндотелия, что приводит к дисбалансу медиаторов вазодилатации и вазоконстрикции и повышению сосудистого тонуса. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза [13, 14].

Согласно современной гипотезе, у больных ИБС микрососудистая и эндотелиальная дисфункция носят генерализованный характер. При этом, микроциркуляторное русло, благодаря большому количеству различных регуляторных механизмов, обладает большим «запасом прочности» и на протяжении длительного

времени компенсирует развивающиеся нарушения гемодинамики, поддерживая трофическое обеспечение кожи на достаточном уровне. Но при дальнейшем прогрессировании патологии, компенсаторные механизмы системы микроциркуляции истощаются, а развивающиеся трофические нарушения кожи выходят на первый план, что требует активного лечения [15, 16].

Наше исследование свидетельствует о нарастании дисфункции эндотелия по мере прогрессирования ХСН. По данным окклюзионной пробы снижение функциональных резервов периферического МЦК наиболее выражено в группе больных ИБС с ХСН III-IV ФК в сравнении с группой с ХСН I-II ФК. Выраженная эндотелиальная дисфункция на фоне высокой градации ФК ХСН отражает сниженную чувствительность эндотелия к напряжению сдвига и, соответственно, приводит к уменьшению вазодилаторной реакции после окклюзии [17, 18].

В группе больных ИБС с ХСН III-IV ФК в сравнении с пациентами с ХСН I-II ФК выявлены более низкие значения оксигенации периферических тканей как в покое, так и при проведении окклюзионной пробы на фоне отсутствия межгрупповых отличий по уровню МЦКфон. Данный факт, скорее всего, свидетельствует о преобладании шунтирующего характера микрокровотока при более высокой градации ФК ХСН.

Таким образом, прогрессирование ХСН у больных ИБС представляет собой патофизиологическую основу развития циркуляторной гипоксии, приводящую к нарушению эффективности кислородного метаболизма периферических тканей.

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях. Гипергомоцистеинемия может быть независимым фактором риска развития как атеросклероза, так и различных тромбоассоциированных осложнений [19, 20]. В нашем исследовании гипоксия периферических тканей на фоне дисфункции ЛЖ и гипергомоцистеинемии, преобладающая у больных ИБС с ХСН III-IV ФК, способствует увеличению шансов развития в отдаленные сроки после КШ преходящих нарушений церебрального кровообращения.

На фоне СД присоединяются специфические изменения микроциркуляторного русла: утолщение базальной мембраны, пролиферация эндотелия и отложение в стенках капилляров гликопротеидов, что может усугублять гипоксию периферических тканей у больных мультифокальным атеросклерозом [9]. В нашем исследовании у больных ИБС с низким резервом МЦК и наличием СД 2 типа увеличиваются шансы развития в отдаленный период после КШ хирургически значимых стенозов артерий нижних конечностей.

Выявленные в нашей работе функциональные нарушения микрососудистой системы периферических тканей соответствуют представлениям об ИБС, как о сложном, многофакторном и системном патофизиологическом процессе, в котором атеросклеротическое поражение коронарных артерий является всего лишь одним из элементов, существующим наряду с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, приводящей к нарушению эффективности кислородного метаболизма периферических тканей. Все данные патофизиологические изменения нарастают по мере увеличения градации ФК ХСН.

Ограничением данной работы является то, что метод ЛДФ не позволяет дифференцировать измене-

ния отдельных звеньев микроциркуляторного русла: артериол, венул и капилляров. В данном случае оцениваются в совокупности все элементы микроциркуляции. В дополнение к нашим методикам включение капилляроскопии кожи позволило бы более детально изучить структуру микроциркуляторного русла у данной категории больных с учетом ФК ХСН.

Заключение

Таким образом, улучшение результатов хирургического лечения возможно только при глубоком многостороннем анализе предоперационного статуса каждого больного. Наличие взаимосвязи исходно выраженной гипоксии периферических тканей на фоне дисфункции ЛЖ и гипергомоцистеинемии у больных ИБС с развитием в отдаленные сроки после КШ преходящих нарушений церебрального кровообращения, а также исходно низкого РКК на фоне СД 2 типа с развитием после КШ хирургически значимых стенозов артерий нижних конечностей обуславливает необходимость расстановки акцентов в современных исследованиях на оценку состояния микроциркуляторного русла, как одного из ведущих факторов развития сосудистых осложнений.

Литература

1. Mareev Vy, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. SEHF, RSC and RSMSM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' 2013; 14(7): 379-472. Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОСН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013, 14(7): 379-472).
2. Menghini R, Casagrande V, Federici M. MicroRNAs in endothelial senescence and atherosclerosis. J Cardiovasc Transl Res 2013; 6(6): 924-30.
3. Levicheva EN, Kamenskaya OV, Loginova Iu. Reserve opportunities of microcirculatory blood flow in peripheral tissues circulatory hypoxia. Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2012; 11(3): 34-8. Russian (Левичева Е.Н., Каменская О.В., Логинава И.Ю. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012, 11(3): 34-8).
4. Belenkov IuN, Privalova EV, Danilogskaia IuA, et al. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya 2012; 5(2): 49-56. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А. и др. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012, 5(2): 49-56).
5. Barhatov IV. Laser Doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment Kazanskij meditsinskij zhurnal 2014; 95(1): 63-9. Russian (Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека. Казанский медицинский журнал 2014, 95(1): 63-9).
6. Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, et al. Laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculatory disorders and blood M.: Izd-vo RUDN; 2012. Russian (Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. М.: Изд-во РУДН; 2012).
7. Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. Diabetes Mellitus. Federal Program. M.: MediaSphera; 2002. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". М.: Медиа Сфера; 2002).
8. Kamenskaya OV, Klinkova AS, Karpenko AA, et al. Peripheral microcirculation in patients over 60 years with atherosclerosis of lower limb arteries. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya 2013; 3: 22-6. Russian (Каменская О.В., Клинова А.С., Карпенко А.А. и др. Периферическая микроциркуляция у пациентов старше 60 лет с хронической ишемией нижних конечностей. Патология кровообращения и кардиохирургия 2013, 3: 22-6).
9. Kamenskaya OV, Klinkova AS, Karpenko AA, et al. The functional state of peripheral perfusion in patients with combined lower limb ischemia and Type 2 diabetes mellitus during revascularization of the main arteries. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya 2015; 19(1): 78-83. Russian (Каменская О.В., Клинова А.С., Карпенко А.А. и др. Функциональное состояние периферической перфузии у больных ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при реваскуляризации магистральных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015, 19(1): 78-83).
10. Gurfinkel Yul, Kudutkina MI, Parfenova LM, et al. Microcirculation in chronic heart failure patients treated with ACE inhibitors and diuretics. Russ J Cardiol 2011; 2: 43-8. Russian (Гурфинкель Ю.И., Кудуткина М.И., Парфенова Л.М. и др. Особенности микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами АПФ и диуретиками. Российский кардиологический журнал 2011, 2: 43-8).
11. Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Pulsatile Hemodynamics and Microcirculation Evidence for a Close Relationship in Hypertensive Patients. Hypertension 2013; 61(1): 130-6.
12. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2015; 131(6): 550-9.
13. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. Cell 2011; 145(3): 341-55.
14. Ed Rainger G, Chimen M, Harrison MJ, et al. The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. Platelets. 2015; 26(6): 507-20.
15. Konopleva LF. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular disease and methods of its correction Therapia 2011; 3(56): 26-30. Russian (Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции Терапия 2011, 3(56): 26-30).
16. Hellmann M, Roustit M, Cracowski JL. Skin microvascular endothelial function as a biomarker in cardiovascular diseases? Pharmacol Rep. 2015; 67(4): 803-10.
17. Makolkin VI, Podzolkov VI, Bran'ko VV, et al. Microcirculation in cardiology M.: Vizart; 2004. Russian (Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт; 2004).
18. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014; 15(7): 736-46.
19. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Sorokin AV. Hyperhomocysteinemia: peripheral atherosclerosis and reconstructive surgery Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" 2014; 4: 63-6. Russian (Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Сорокин А.В. Гипергомоцистеинемия: периферический атеросклероз и реконструктивная хирургия. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2014, 4: 63-6).
20. McCully KS Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015; 8(2): 211-9.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ И АКТИВНОГО АМБУЛАТОРНОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Беграмбекова Ю.Л.¹, Мареев В.Ю.¹, Дробизhev М.Ю.²

Цель. Оценка влияния депрессии на результативность программы обучения и активного амбулаторного контроля (далее — воздействие) у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК.

Материал и методы. По данным вторичного (Post-hoc) анализа исследования ШАНС (Школа и Амбулаторное Наблюдение больных с СН), организованного обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОСН), оценивалось отношение шансов наступления первичных конечных точек (смертность по всем причинам, сердечно-сосудистая госпитализация, комбинированная конечная точка — смертность плюс госпитализация) у пациентов группы воздействия в зависимости от наличия у них депрессивной симптоматики (HADS(d) >11 баллов). Так как подгруппы пациентов с депрессией и без депрессии различались по функциональному классу и возрасту, методом Манталя-Хензеля проводилась коррекция по двум этим признакам. Рассчитывались показатели средней выживаемости пациентов от момента обследования до момента смерти с последующим построением кривых выживаемости Каплана-Мейера.

Результаты. Воздействие показало эффективность в отношении всех конечных точек как в подгруппе пациентов с депрессией, так и у пациентов без депрессии. Пациенты с депрессией несколько хуже реагировали на программу, однако ни по одной конечной точке не было достигнуто статистически достоверной разницы в риске наступления первичных конечных точек. Скорректированная комбинированная конечная точка: пациенты без депрессии [ОШ = 0,3806 (95% ДИ 0,2107-0,6876)], пациенты с депрессией [ОШ = 0,4699 (95% ДИ 0,3128-0,7058)], $p=0,5651$. При анализе кривых дожития Каплана-Мейера было показано, что пациенты, рандомизированные в группу воздействия, имели меньший риск смерти. Снижение относительного риска было больше у пациентов без депрессии [(RRR = 25% (95% ДИ 0,61; 0,94), $p<0,001$)], чем у пациентов с депрессией [(RRR = 17% (95% ДИ 0,68; 0,99), $p=0,036$)]. Однако эффективность вмешательства сохранялась в обеих подгруппах.

Заключение. Программа обучения и активного амбулаторного контроля у данным вторичного анализа показала эффективность у пациентов с сим-

птомами депрессии. Для обеспечения большей воспроизводимости подобных исследований необходимо использование более четких диагностических критериев депрессии.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 48–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-48-52>

Ключевые слова: сердечная недостаточность, обучение, контроль, депрессия, госпитализация, смертность.

¹Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ²НОКЦ “Здоровое сердце” ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

Беграмбекова Ю.Л.* — врач-методист отдела координации научных и образовательных программ, Мареев В.Ю. — д.м.н., профессор-консультант, Дробизhev М.Ю. — д.м.н., профессор, в.н.с.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

begrambekova@ossn.ru

ПУБ — программы управления болезнью (DMP — Disease management programs), СН — сердечная недостаточность, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, RRR — Relative Risk Reduction (снижение относительного риска), ИМ — инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, МКБ — Международная классификация болезней.

Рукопись получена 15.01.2016

Рецензия получена 05.02.2016

Принята к публикации 12.02.2016

INFLUENCE OF PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS ON THE EFFECTIVENESS OF EDUCATION AND ACTIVE OUTPATIENT CONTROL IN HEART FAILURE PATIENTS

Begrambekova Yu. L.¹, Mareev V. Yu.¹, Drobizhev M. Yu.²

Aim. The influence of depression on the performance of education program and active outpatient control (the “influence”) in patients with heart failure of III-IV functional class.

Material and methods. The post-hoc analysis of the SHANS study (School and Ambulatory Observation of Heart Failure Patients), organized by the society of specialists in heart failure (SSHF), was done for the odds estimation for primary endpoints (mortality from any cause, cardiovascular hospitalization, combination endpoint — mortality and hospitalization) in patients from treatment group depending on the presence of depression symptoms (HADS(d) >11 pts. As the subgroups of depressed and non-depressed differed by functional class and age, the correction was applied by the method of Mantel-Hensel for these two parameters. Values of mean survival rate was calculated, from the moment of baseline assessment to the moment of death with further build-up of Kaplan-Meier curves.

Results. The influence showed effectiveness for the all endpoints in depression subgroups, as in non-depressed. Depressed patients reacted a little worse on the program, but there were no any statistical significance for the risk of primary endpoints. Corrected combination endpoint: non-depressed [OR = 0,3806 (95% CI 0,2107-0,6876)], depressed [OR = 0,4699 (95% ДИ 0,3128-0,7058)], $p=0,5651$. In

analysis by Kaplan-Meier endowment curves it was shown that patients randomized to influence group had lower risk of death. Decrease of relative risk was higher in non-depressed [(RRR = 25% (95% CI 0,61; 0,94), $p<0,001$)], than in depressed [(RRR = 17% (95% CI 0,68; 0,99), $p=0,036$)]. However the effectiveness of the influence was same in both subgroups.

Conclusion. The educational and active ambulatory control program, by the secondary analysis data, showed effectiveness in patients with symptoms of depression. For better reproducibility of such studies more precise diagnostic parameters for depression diagnostics are required.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 48–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-48-52>

Key words: heart failure, education, control, depression, hospitalization, mortality.

¹Medical Scientific-Educational Center of MSU n. a. M. V. Lomonosov, Moscow;

²SECC “Healthy Heart”, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Программы управления болезнью (ПУБ)/(DMP), представляющие собой обучение пациентов и активный амбулаторный контроль, получили широкое распространение в общей структуре медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью (СН) в развитых странах и рекомендованы ведущими профессиональными сообществами [1-4]. Однако исследования показывают, что эффективность таких программ может широко варьировать в зависимости от их структуры и содержания, а также в зависимости от базовых характеристик включенных пациентов. Наличие депрессии у пациентов с СН может негативно влиять на прогноз, количество госпитализаций и способность пациентов к самопомощи и самоконтролю [5-7]. Вероятно, наличие депрессии у пациента с СН может оказывать негативное воздействие и на его восприимчивость к различным воздействиям в рамках ПУБ и снижать их эффективность. Этот вопрос очень мало изучен, а имеющиеся данные о воздействии депрессии на эффективность программ обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов с сердечной недостаточностью противоречивы. По нашим данным, такой анализ у пациентов с СН и сопутствующими симптомами депрессии был проведен только в двух работах. Во вторичном анализе исследования COACH [8] было показано, что пациенты с СН и сопутствующей депрессией хуже реагировали на участие в программе, что выражалось в увеличении первичной комбинированной конечной точки — смертности и госпитализации по причине СН. У пациентов без симптомов депрессии (с учетом коррекции по полу и функциональному классу) участие в ПУБ приводило к снижению первичной комбинированной конечной точки (смерти и госпитализации) — HR = 0,8, 95% (ДИ: 0,61-1,04), $p=0,11$, тогда как у пациентов с симптомами депрессии в группе активного ведения (с учетом коррекции по полу и функциональному классу) наблюдалось увеличение количества комбинированной первичной точки — HR: 1,3, 95% (ДИ: 0,95-1,98), $p=0,12$. В то же время во вторичном анализе исследования HeartNetCare-HF было продемонстрировано более выраженное воздействие программы у пациентов с депрессией, по сравнению с пациентами без депрессии [9].

Целью нашего исследования была оценка влияния депрессии на результативность программы обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов, включенных в исследование ШАНС [10].

Материал и методы

Дизайн исследования. По данным вторичного (Post-hoc) анализа исследования ШАНС оценивалось отношение шансов наступления первичных конечных точек (смертность по всем причинам, сердечно-сосудистая госпитализация, комбинированная конечная точка — смертность плюс госпитализация) у пациентов группы воздействия по сравнению с контрольной группой в зависимости от наличия или отсутствия у них депрес-

сивной симптоматики (HADS(d) >10 баллов) в начале исследования. Также строились кривые выживаемости больных на основании тех же параметров.

Схема организации и характеристики исследования ШАНС были подробно описаны нами ранее [10]. Исследование ШАНС — это рандомизированное, контролируемое мультицентровое исследование влияния структурированного обучения и амбулаторного контроля у больных сердечной недостаточностью III-IV ФК на клинические исходы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики 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. В представленном анализе подсчитано отношение шансов (ОШ) по наступлению конечных точек исследования (смертность, госпитализация, комбинированная конечная точка — смертность плюс госпитализация) для пациентов активной группы по сравнению с пациентами группы контроля в зависимости от наличия у них симптомов депрессии в начале лечения.

Популяция исследования. Популяцию исследования ШАНС составили пациенты, госпитализированные с диагнозом сердечная недостаточность III-IV ФК в соответствии с классификацией ОССН.

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Группа воздействия. С пациентами группы воздействия во время пребывания в стационаре после стабилизации состояния проводились структурированные занятия. За время наблюдения у них было 4 контрольных визита. Активный амбулаторный контроль проводился с помощью телефонных контактов. Ежедневно — в течение первого месяца после выписки из стационара, раз в 2 недели в течение последующих 2-х месяцев и далее ежемесячно. Телефонный контакт осуществлялся лечащим врачом-кардиологом. По результатам телефонного контакта мог быть назначен дополнительный визит.

Группа контроля. Пациенты этой группы наблюдались так, как обычно принято в условиях практического здравоохранения. За время наблюдения у них было 4 контрольных визита к врачу.

Методика выявления депрессии и тревоги. Наличие симптоматики депрессии и тревожности оценивалось с помощью теста HADS/14 — Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale). Шкала предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов в стационаре. Шкала состоит из 2 подшкал: А (anxious) — “тревога”; D (depression) — “депрессия”. Каждому утверждению соответствуют 3 варианта ответа с использованием шкалы Ликерта. Максимальное значение для каждой

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

	Без симптомов депрессии (HADS ≤10) n=465			С депрессией (HADS >10) n=272		
	Всего по группе	Группа воздействия	Группа контроля	Всего по группе	Группа воздействия	Группа контроля
Возраст	61,3±11,0	62,0±10,1	60,7±11,8	65,0±10,7	64,9±10,7	65,1±10,8
Женский пол (%)	28,4	28,8	28,0	47,1	44,9	49,3
Курение (%)	31,6	27,3	31,5	19,9	20,6	19,1
Сахарный диабет (%)	13,5	14,8	12,8	16,9	17,6	16,2
ФВ (%)	42,0±11,9	41,9±12,5	42,1±11,3	41,3±12,5	40,9±12,5	41,8±12,6
III ФК	80,6	82,4	79,0	57,0	55,1	58,8
IV ФК	17,4	16,7	18,1	42,6	44,9	40,4
Терапия						
ИАПФ	98,7	98,6	98,8	99,3	99,3	99,3
Диуретики	99,8	99,5	100,0	99,3	98,5	100,0
β-блокаторы	79,8	76,6	82,7	77,6	80,1	75,0
Депрессия (количество баллов по шкале HADS (d))	7,14±2,4	7,3±2,4	7,0±2,4	13,7±2,3	13,8±2,3	13,6±2,2
Тревожность (количество баллов по шкале HADS (d))	7,3±3,7	7,5±3,8	7,1±3,5	10,9±3,8	11,3±4,0	10,5±3,6
Антидепрессанты (%)	0,9	1,8	0,0	1,5	2,2	0,7

Таблица 2

Влияние наличия депрессии на эффективность программы

Госпитализации					
	Без депрессии		С депрессией		p-value
	ОШ	ДИ	ОШ	ДИ	
Скорректированная по ФК и возрасту	0,3970	(0,2253-0,6993)	0,5317	(0,335-0,8427)	0,4328
Смертность					
	Без депрессии		С депрессией		p-value
	ОШ	ДИ	ОШ	ДИ	
Коррекция по ФК	0,5096	(0,3731-0,6961)	0,6125	(0,4655-0,8059)	0,3857
Коррекция по возрасту	0,5381	(0,112-2,5692)	0,6475	(0,565-0,7416)	0,8173
Комбинированная конечная точка: смертность + госпитализации по всем причинам					
	Без депрессии		С депрессией		p-value
	ОШ	ДИ	ОШ	ДИ	
Коррекция по ФК и возрасту	0,3806	(0,2107-0,6876)	0,4699	(0,3128-0,7058)	0,5651

из подшкал — 21 балл. Сумма баллов по каждой из подшкал >10 принималась как критерий наличия клинически выраженной депрессии и/или тревоги. Анкетирование проводилось на 24 и 52 неделе исследования, что позволило оценить динамику симптомов депрессии и тревоги на протяжении всего периода наблюдения. Шкала (HADS) была валидирована у пациентов с ИМ [11, 12], перевод шкалы был также валидирован у российских пациентов с ИБС и в общесоматическом стационаре [13].

В настоящий анализ вошли пациенты, которым был сделан опрос по шкале депрессии и тревожности HADS на первом визите исследования, всего 737 пациентов.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с применением пакетов статистических программ STATISTICA v.10 и R ("The R Project for Statistical Computing").

Описательная статистика. Непрерывные признаки представлены числом наблюдений, средним значением и стандартным отклонением. Категориальные признаки представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение непрерывных признаков по группам проводилось с помощью t-критерия Стьюдента и с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнение категориальных признаков по группам проводилось с помощью критерия хи-квадрат. Расчёт отношения шансов (ОШ) был произведён для 3 конечных точек: наличие общих госпитализаций, общая смертность и комбинированная конечная точка. Так как подгруппы пациентов с депрессией и без депрессии различались по функциональному классу и возрасту, методом Манталя-Хензеля (Mantel-Haenszel) проводилась коррекция по двум этим признакам. Результаты представлены в следующем виде: для каждой

группы (с симптомами депрессии и без симптомов депрессии) приведено значение отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал для этого показателя. Значение p -value — сравнение ОШ для двух групп с помощью z -теста. Для конечной точки “Смертность” в связи с малым количеством исходов, коррекцию ОШ проводили отдельно по каждому признаку. Рассчитывались показатели средней выживаемости пациентов от момента обследования до момента смерти с последующим построением кривых выживаемости Каплана-Мейера.

Результаты

Исходные характеристики пациентов. Среди пациентов, включенных в конечный анализ, тест HADS на 0 неделе исследования был проведен у 737 пациентов. Выраженная депрессивная симптоматика (≥ 11 баллов по шкале HADS_(D)) наблюдалась у 272 (37%) пациентов, число пациентов без депрессии составило 465 (63%) человек. Пациенты с симптоматикой депрессии составляли более тяжелую группу больных. Средний возраст пациентов с депрессией был выше, чем у пациентов без депрессии — $65,0 \pm 10,7$ и $61,3 \pm 11,0$, соответственно, ($p < 0,001$). Среди них было больше больных с IV ФК сердечной недостаточности. Симптомы депрессии и тревоги чаще наблюдались у женщин. Статистически достоверной разницы по другим параметрам — таким, как сердечный выброс и встречаемость сахарного диабета, медикаментозная терапия сердечно-сосудистой патологии и использование антидепрессантов, выявлено не было (табл. 1).

Связь между наличием депрессии и эффектом вмешательства. Так как именно депрессия, в силу присущей ей нарушений волевой сферы личности, потенциально может повлиять на эффективность ПУБ, мы анализировали эффективность программы у пациентов с выраженной депрессивной симптоматикой (> 11 баллов по шкале HADS_(D)) по сравнению с пациентами без выраженной депрессивной симптоматики. Было вычислено отношение шансов (ОШ) наступления конечных точек (госпитализации по любой причине, смертности и комбинированной конечной точки госпитализации по любой причине и смертности) для пациентов группы воздействия по сравнению с группой контроля. Воздействие показало эффективность в отношении всех конечных точек. Пациенты с депрессией несколько хуже реагировали на программу, однако ни по одной конечной точке не было достигнуто статистической достоверности (табл. 2). Скорректированная комбинированная конечная точка: пациенты без депрессии [ОШ=0,3806 (95% ДИ 0,2107-0,6876)], пациенты с депрессией [ОШ=0,4699 (95% ДИ 0,3128-0,7058)], $p=0,5651$.

При анализе кривых дожития Каплана-Мейера было показано, что пациенты группы воздействия имели меньший риск смерти. Снижение относитель-

ного риска было больше у пациентов без депрессии (RRR=25% (95% ДИ 0,61; 0,94), $p < 0,001$), чем у пациентов с депрессией (RRR=17% (95% ДИ 0,68; 0,99), $p=0,036$). Эффективность вмешательства сохранялась в обеих группах (рис. 1.)

Результаты и обсуждение

К сожалению, на сегодняшний день в трех крупных исследованиях влияния обучения и активного амбулаторного контроля на клинические исходы у пациентов с СН и сопутствующей депрессией получены разнонаправленные результаты. В дополнительном анализе исследования HeartNetCare-HF пациенты с депрессией из группы воздействия демонстрировали даже большее снижение смертности, чем пациенты без депрессии. В субанализе исследования COACH пациенты с сопутствующей депрессией, включенные в группу воздействия, имели большее количество госпитализаций и смертей по сравнению с контрольной группой. И, наконец, в нашем исследовании пациенты с депрессией несколько хуже отвечали на воздействие, однако различие между пациентами с наличием депрессивной симптоматики по сравнению с пациентами без таковой не достигало статистической значимости ни по одной из конечных точек (табл. 2). С чем же могут быть связаны различия в результатах? Повторное (на 24 и 52 неделе) изучение депрессивной и тревожной симптоматики пациентов позволило сделать предположения не только о динамике психических нарушений у пациентов в исследовании ШАНС, но и о структуре последних. В предыдущей статье [14] мы сообщали, что у больных в популяции ШАНС преобладали стабильные депрессивные симптомы, сопровождавшиеся менее выраженными проявлениями тревоги, а выраженность рассматриваемых симптомов прямо зависела от тяжести ФК ХСН. Изученные симптомы были обратимы, выражено и статистически значимо снижались без назначения психотропных препаратов на фоне эффективного лечения. Все это позволило предположить, что симптомы депрессии у подавляющего большинства

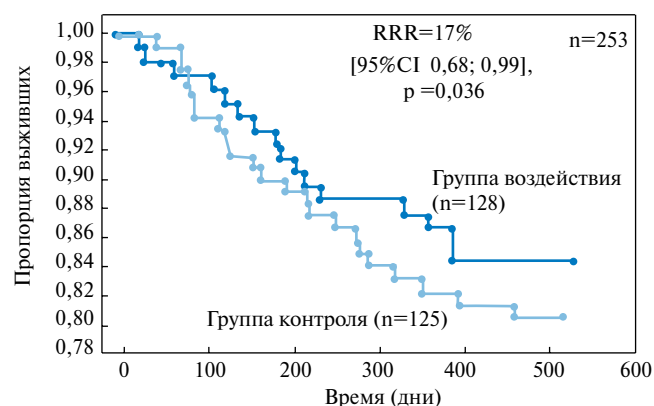


Рис. 1. Выживаемость больных с ХСН [с сопутствующей депрессией (HADS > 10)] в группах активного наблюдения и контроля.

пациентов ШАНС могли соответствовать критериям расстройства приспособительных реакций — F43.2 по МКБ-10, которое характеризуется как *“...Состояние субъективного дистресса и эмоционального расстройства, создающее трудности для общественной деятельности и поступков, возникающее в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому событию...”*. В данном случае, в качестве “значительного травмирующего изменения” выступает тяжелое соматическое страдание — хроническая СН. Хотелось бы еще раз привлечь внимание читателя к тому, что во всех трех исследованиях диагноз депрессивного расстройства не был верифицирован психиатром, а базовые характеристики пациентов во всех трех исследованиях были очень схожими. Что касается структуры, характера и эффективности программ, то даже при поверхностном анализе воздействий, применяемых в исследованиях можно заметить существенную разницу. В исследовании ШАНС все воздействия (обучение и телефонные контакты) осуществлялись врачами, что, несомненно, повышало их эффективность, хотя и увеличивало его стоимость. В исследованиях HeartNetCare-HF и COACH — основные мероприятия программы осуществлялись медицинскими сестрами. Однако, существенным отличием этих двух программ является то, что в исследовании COACH, количество и характер контактов были детерминированы протоколом исследования, тогда как в исследовании HeartNetCare-HF медицинские сестры сами определяли количество и характер контактов. В результате среднее количество контактов с медицинскими и социальными работниками на протяжении исследования было существенно выше в группе пациентов с депрессией. Иными словами, более тяжелые пациенты получили более актив-

ное вмешательство и, соответственно, более выраженный эффект воздействия.

Таким образом, на основании результатов нашего исследования и анализа литературных данных можно предположить, что программа обучения и активного амбулаторного контроля может быть эффективной и у пациентов с симптомами депрессии. Очевидно также, что для подтверждения этого вывода необходимо проведение дополнительных специально спланированных проспективных рандомизированных исследований. Для обеспечения воспроизводимости будущих исследований и их экстраполяции на более широкие популяции больных в клинической практике требуется разработка и использование четких диагностических критериев депрессии и депрессивных реакций. Такие критерии должны позволять исследователям разграничивать нормальные психологические реакции (“горе”, депрессивное “совладание”), расстройства приспособительных реакций и депрессии, что невозможно сделать только на основании балльной системы опросников.

Ограничения исследования

Прежде всего, как уже было упомянуто, наше исследование имело характер вторичного (*post-hoc*), анализа, который предназначен для формулировки гипотез для будущих исследований, и его выводы следует интерпретировать с осторожностью, не расценивая в качестве доказательной базы. Кроме того, в ШАНС(е) диагноз депрессии не выставлялся на основании критериев МКБ-10, а только на основании определенного числа баллов шкалы диагностического опросника HADS.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного заказа на 2016г.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure 2013; 12 (7), 379-472. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению Хронической Сердечной Недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность 2013; 12 (7): 379-472).
2. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2012; 33: 1787-847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
3. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010 Jun;16(6): e1-194. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.004
4. Savard L, Thompson D, Clark A. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions Trials. 2011; 12: 194. Published online 2011 August 16.
5. Wu JR, Lennie TA, Dekker RL et al. Medication adherence, depressive symptoms, cardiac event-free survival in patients with heart failure. J Card Fail 2013; 19(5): 317-24. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.03.010.
6. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 2000; 160: 2101-7.
7. Pihl E, Jacobsson A, Fridlund B, et al. Depression and health-related quality of life in elderly patients suffering from heart failure and their spouses: a comparative study. Eur J Heart Fail 2005; 7: 583-9.
8. Jaarsma T, Lesman-Leegte IL, Hillege H. Depression and the Usefulness of a Disease Management Program in Heart Failure Insights From the COACH (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart failure) Study. Journal of the American College of Cardiology 2010; 55(17).
9. Gelbrich G, Störk S, Kreißl-Kemmer, et al. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients' mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study. European Journal of Heart Failure 2014; 16: 1133-41. doi:10.1002/ehf.150.
10. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Danielyan MO, et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. Russian Heart Failure Journal 2014; 15 (6): 383-96. Russian (Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Даниелян М. О и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал сердечная недостаточность 2014; 15(6): 383-96).
11. Bjelland I, Dahl AA, Haug T, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review J Psychosom Res 2002; 52(2): 69-77.
12. Hunt-Shanks T, Blanchard C, Reid R, et al. A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in cardiac patients: Addressing factor structure and gender invariance. British Journal of Health Psychology 2010; 15: 97-114. doi: 10.1348/135910709X432745.
13. Andrushenko AV, Drobizhev MY, Dobrovolskii AV. Comparative assessment scale CES-D, BDI and HADS (d) in the diagnosis of depression in general practice. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova 2003; 5: 11-7. Russian (Андрюшенко А. В., Дробизhev М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал нерв и психиат 2003; 5: 11-7).
14. Begrambekova Yu L, Drobizhev M Yu, Mareev VYu, et al. Is it possible to say something new about depressions in patients with chronic heart failure? Russian Heart Failure Journal 2015; 16 (6): 360-7. Russian (Беграмбекова Ю. Л., Дробизhev М. Ю., Мареев В. Ю. и др. Можно ли сказать что-то новое о депрессиях у больных хронической сердечной недостаточностью? Журнал Сердечная Недостаточность 2015; 16 (6): 360-7).

ВКЛАД ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА В КАРТИНУ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Потешкина Н. Г.¹, Демкина А. Е.¹, Крылова Н. С.¹, Ковалевская Е. А.², Хашиева Ф. М.¹

Цель. Оценить функцию правого желудочка (ПЖ), ее влияние на клинико-инструментальные проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материал и методы. В исследование включено 55 пациентов с ГКМП, из них 17 мужчин (34%), средний возраст — 57,0±15,2 лет. Все пациенты принимали бисопролол в дозе 5,7±1,2 мг. Исследование включало оценку клинического статуса пациентов с помощью опросников (Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН, ШОКС), определение уровня мозгового натрий-уретического пептида (BNP) плазмы крови, ЭхоКГ. С целью углубленного изучения функции сердца проводилась оценка индекса Теи левого желудочка (ЛЖ) и ПЖ. В результате измерений у всех пациентов с ГКМП выявлено увеличение индекса Теи ЛЖ. Повышение индекса Теи ПЖ выявлено у 35 пациентов (63,6%). По данным индекса Теи ПЖ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=35) — больные, у которых индекс Теи ПЖ превышал нормативные показатели — ≥0,32 (0,58±0,2), 2 группа (n=20) — пациенты с индексом Теи ПЖ <0,32 (0,23±0,09).

Результаты. Пациенты группы 1 отличались более высокими клинико-лабораторными показателями ХСН: ФК ХСН по NYHA (p=0,008), суммой баллов по шкале ШОКС (p=0,03), уровнем BNP плазмы крови 200 (p=0,01). У пациентов группы 1 отмечалось более высокое отношение Е/А (p=0,04) трансмитрального потока, более низкая региональная систолическая скорость на перегородочном отделе фиброзного кольца митрального клапана (ФМКК) (p=0,04), свободной стенке фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФКТК) (p=0,01), более высокое время изоволюмического расслабления на боковом (p=0,04) и заднем (p=0,03) отделах ФМКК. Выявлена отрицательная корреляция между индексом ПЖ Теи и пиком А (p=0,0007) и положительная — с отношением Е/А трансмитрального потока (p=0,01). Выявлена корреляционная связь между ФК ХСН по NYHA и s' свободной стенки ФКТК (p=0,04); положительная ассоциация между индексом Теи ПЖ и уровнем ФК ХСН по NYHA, BNP (p=0,01). Обнаружена отрицательная корреляция между BNP и систолической функцией ПЖ: s' ФКТК (p=0,01), s' базального отдела свободной стенки ПЖ (p=0,002), s' среднего отдела свободной стенки ПЖ (p=0,02).

Заключение. Наличие дисфункции ПЖ по данным индекса Теи выявлено у 63,5% больных ГКМП. Дисфункция ПЖ у пациентов с ГКМП обусловлена выраженным нарушением диастолической функции ЛЖ, сопровождается прогрессированием ХСН — повышением ФК ХСН, суммы баллов ШОКС, уровня BNP и снижением сегментарной продольной функции миокарда по данным ТДИ.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-53-57>

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, правый желудочек, индекс Теи.

¹ГОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ г. Москвы ГКБ 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Потешкина Н.Г. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой общей терапии ФДПО, Демкина А.Е.* — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО, Крылова Н.С. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО, Ковалевская Е.А. — врач-кардиолог, Хашиева Ф.М. — аспирант кафедры общей терапии ФДПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ademkina@bk.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МР — митральная регургитация, МК — митральный клапан, Пик А — максимальная скорость кровотока в систолу предсердия, Пик Е — максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения, ПЖ — правый желудочек, ТДИ — тканевое доплеровское исследование, ТК — трикуспидальный клапан, ФК — функциональный класс, ФМКК — фиброзное кольцо митрального клапана, ФКТК — фиброзное кольцо трикуспидального клапана, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, BNP — мозговой натрий-уретический пептид, IVRT — время изоволюмического расслабления, IVCT — время изоволюмического сокращения, ET — время изгнания крови, Теи index — миокардиальный рабочий индекс, s' — систолическая волна движения миокарда, e' — движение миокарда в раннюю диастолу, a' — движение миокарда в фазу сокращения предсердий, ivst' — сегментарное время изоволюмического сокращения, ivrt' — сегментарное время изоволюмического расслабления.

Рукопись получена 21.01.2016

Рецензия получена 04.02.2016

Принята к публикации 11.02.2016

IMPACT OF THE RIGHT VENTRICLE DYSFUNCTION ON CHRONIC HEART FAILURE PRESENTATION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Poteshkina N. G.¹, Demkina A. E.¹, Krylova N. S.¹, Kovalenskaya E. A.², Khashieva F. M.¹

Aim. To assess the function of the right ventricle (RV), its influence on clinical and instrumental presentation of chronic heart failure (CHF) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. Totally, 55 patients with HCM included, males 17 (34%), mean age — 57,0±15,2 y. All patients were taking bisoprolol 5,7±1,2 mg. The study included assessment of clinical status of patients with Minnesota score of life quality in CHF, SQCA, brain natriuretic peptide (BNP) measurement in plasma, echoCG. With the aim to deeper investigate on cardiac function we assessed Tei index of the left ventricle (LV) and RV. As the result of all studies in HCM there was increase of Tei of LV. Increase of RV Tei was found in 35 patients (63,6%). By Tei RV value, patients were selected to 2 groups: 1 group (n=35) — those with Tei RV higher than normal — ≥0,32 (0,58±0,2), 2 group (n=20) — with Tei RV <0,32 (0,23±0,09).

Results. Patients from group 1 had higher clinical and laboratory markers of CHF: FC CHF by NYHA (p=0,008), summ by SQCA (p=0,03), BNP level in plasma 200

(p=0,01). In 1st group patients there was higher E/A (p=0,04), transmitral flow, lower regional systolic velocity on septal part of mitral annulus (MVFA) (p=0,04), free wall of tricuspid valve fibrous annulus (TVFA) (p=0,01), longer the time of isovolumetric relaxation on lateral (p=0,04) and posterior (p=0,03) regions of MVFA. There was negative correlation of Tei RV index and peak A (p=0,0007) and positive — with E/A of transmitral flow (p=0,01). There was correlation of FC CHF by NYHA and s' of free wall of TVFA (p=0,04); positive association of Tei RV and FC level of CHF by NYHA, BNP (p=0,01). There was negative association of BNP and systolic function of RV: s' TVFA (p=0,01), s' of basal part of RV free wall (p=0,002), s' of median part of RV free wall (p=0,02).

Conclusion. Presence of RV dysfunction by Tei index was found in 63,5% of patients with HCM. RV dysfunction in HCM is due to severely disordered diastolic dysfunction of LV, is followed by progression of CHF — increase of FC CHF, SQCA points summ, BNP level and decrease of segmental longitudinal function of myocardium by TDI.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, chronic heart failure, right ventricle, index Tei.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) согласно Американской ассоциации сердца (АСС/АССF) от 2011г — это первичная, генетически детерминированная кардиомиопатия, характеризующаяся гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка (ПЖ), морфологически представляющая собой “болезнь саркомера” с аномалией сократительных белков миокарда [1]. Особое внимание клинициста при обследовании пациента с ГКМП обращено, как правило, на степень поражения ЛЖ. Особенности геометрии ПЖ и трудности его изучения при эхокардиографии (ЭхоКГ) привели к недооценке вклада нарушения функции ПЖ в формирование клинических симптомов ХСН при ГКМП.

Поражение ПЖ при ГКМП может носить как первичный, так и вторичный характер [2–4]. Изменения ПЖ могут характеризоваться его диастолической и систолической дисфункцией и, чаще всего, наблюдаются на фоне распространенной и выраженной гипертрофии ЛЖ [2–4]. Дефицит информации о функции ПЖ у больных ГКМП и влияние последней на клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяет необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Цель исследования — оценить функцию ПЖ, ее влияние на клинико-инструментальные проявления ХСН у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

В исследование включено 55 пациентов с ГКМП, проходивших обследование на базе ГКБ №52 с 2011г по 2014г. У 15 пациентов (27%) зафиксирована обструкция выводяного тракта ЛЖ (ВТЛЖ) с максимальным градиентом давления от 30 до 105 мм рт.ст. Среди обследованных пациентов было 17 мужчин (34%) и 38 женщин (56%). Средний возраст пациентов составил $57,0 \pm 15,2$ лет. Все пациенты принимали бисопролол в дозе $5,7 \pm 1,2$ мг.

Диагноз ГКМП устанавливался согласно Американским рекомендациям от 2011г [1] путем исключения других заболеваний сердца, приводящих к той степени гипертрофии и дисфункции миокарда ЛЖ, которая наблюдалась у пациентов.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие признаков ГКМП; информированное согласие пациента.

Критерии исключения: значительная митральная регургитация (МР); тяжелая сопутствующая патология: сахарный диабет инсулинозависимый; бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких среднетяжелого и тяжелого течения; ишемическая болезнь сердца (ИБС); значительный митральный или аортальный стеноз.

Исследование больных включало в себя сбор анамнеза, оценку клинического статуса пациентов с помощью опросников (Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН — MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), Шкалы оценки клинического состояния больного с ХСН (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю. (2000г), объективный осмотр, определение уровня мозгового натрий-уретического пептида (BNP) плазмы крови, эхокардиографию (ЭхоКГ) с тканевым доплеровским исследованием (ТДИ).

ЭхоКГ с ТДИ выполнялось на аппарате Aplio 500 фирмы “Toshiba”. Расчет объемов и фракции выброса ЛЖ производили по методу дисков (модифицированная формула Симпсона). Для оценки диастолической функции ЛЖ и ПЖ определяли основные параметры потока на митральном (МК) и трикуспидальном клапане (ТК) — скорости пиков раннего и позднего диастолического наполнения — Е и А, их соотношение — Е/А, время изоволюметрического расслабления — IVRT, время замедления Е-волны — DT. Для более углубленного изучения функции ЛЖ и ПЖ был использован индекс Tei. Индекс Tei (миокардиальный рабочий индекс) для обоих желудочков определялся по формуле $(IVCT + IVRT)/ET$, где IVRT — время изоволюметрического расслабления ЛЖ/ПЖ, IVCT — время изоволюметрического сокращения ЛЖ/ПЖ, а ET — время изгнания крови из ЛЖ/ПЖ. В качестве нормативных показателей индекса Tei использовались значения $<0,4$ для ЛЖ и $<0,32$ для ПЖ [5, 6]. При ТДИ регистрировались стандартные показатели: s' (систолическая волна движения миокарда), e' (движение миокарда в раннюю диастолу), a' (движение миокарда в фазу сокращения предсердий), $ivrt'$ (сегментарное время изоволюметрического расслабления). Исследования выполнялись на перегородочной и боковой части фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) и боковой части фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФКТК) в апикальной четырехкамерной позиции. Проводился расчет отношения E/e' на боковой части ФКМК.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы “Statistica 7”. Проверку



Рис. 1. Жалобы больных ГКМП.

нормальности распределения признаков проводили по тесту Шапиро-Уилка. Данные в тексте и в таблицах приведены в виде $M \pm m$ для признаков, имеющих нормальное распределение, и в виде медианы и 1 и 3-го квартилей для признаков с распределением, не соответствующим критериям нормального. Для сравнения двух независимых выборок использовали тест Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента. Сравнение двух зависимых выборок проводили с помощью парного теста Вилкоксона. Различия между группами считались значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Повышение индекса Tei ЛЖ было выявлено у 100% пациентов в исследовании, средние значения составили $0,60 \pm 0,1$. Повышение индекса Tei ПЖ выявлено у 63,6% больных ГКМП, средние значения — $0,47 \pm 0,2$.

Для оценки влияния функции ПЖ на клинико-инструментальные параметры у пациентов с ГКМП, обследуемые больные были разделены на 2 группы: 1 группа (n=35) — больные с дисфункцией ПЖ, у которых индекс Tei ПЖ превышал значение $>0,32$; 2 группа (n=20) — пациенты с индексом Tei ПЖ $<0,32$ (табл. 1).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, ЧСС, дозе бисопролола (табл. 2).

Наиболее распространенными жалобами у больных были одышка, сердцебиение, кардиалгии, стенокардия. Достоверных различий в клинической симптоматике среди групп не выявлено (рис. 1).

Пациенты 1 группы характеризовались более выраженными клиническими проявлениями ХСН по данным функционального класса (ФК) NYHA ($2,0 \pm 0,4$ против $1,5 \pm 0,7$, $p=0,008$) и ШОКС ($2,1 \pm 0,7$ против $1,3 \pm 0,5$, $p=0,03$). Достоверных различий по сумме баллов опросника MLHFQ не было выявлено ($34,2 \pm 3,1$ и $30,2 \pm 6,7$, $p=0,5$). Значение BNP плазмы крови у пациентов с дисфункцией ПЖ было

Таблица 1
Значения индекса Tei больных ГКМП

Показатель	1 группа (n=35)	2 группа (n=20)	p
Индекс Tei ЛЖ	$0,63 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,03$	0,3
Индекс Tei ПЖ	$0,58 \pm 0,2$	$0,23 \pm 0,09$	0,0001*

Таблица 2
Клинико-морфологические параметры больных ГКМП

Показатель	1 группа (n=35)	2 группа (n=20)	p
Мужчины (n), %	7 (36%)	6 (40%)	0,9
Возраст	$59,7 \pm 2,3$	$55,7 \pm 5,4$	0,4
ЧСС	$68,8 \pm 1,9$	$67,4 \pm 1,8$	0,6
Доза бисопролола, мг	$5,0 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,6$	0,8

Таблица 3
Показатели диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ у пациентов с ГКМП

Параметры	1 группа (n=35)	2 группа (n=20)	p
Е мк, см/с	$75,2 \pm 7,8$	$60,8 \pm 10,0$	0,1
А мк, см/с	$59,1 \pm 14,9$	$70,3 \pm 10,1$	0,07
Е/А мк	$1,5 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,3$	0,04
DT мк, мсек	$243,6 \pm 11,0$	$244,5 \pm 25,6$	0,6
IVRT мк, мсек	$90,8 \pm 22,1$	$110,0 \pm 28,9$	0,9
Е/е' ФКМК _{боков}	$8,0 \pm 2,7$	$8,0 \pm 2,1$	0,8
Е тк, см/с	$42,9 \pm 7,2$	$45,0 \pm 9,6$	0,4
А тк, см/с	$40,0 \pm 8,7$	$45,8 \pm 9,3$	0,2
Е/А тк	$1,1 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	0,6
DT тк, мсек	$239,7 \pm 43,2$	$240,5 \pm 41,7$	0,7
Е/е' ФКТК	$4,1 \pm 1,1$	$4,1 \pm 0,5$	0,8

достоверно выше — 200 (159; 381) против 91 (70; 180) пг/мл, $p=0,01$.

Корреляционный анализ выявил положительную связь между индексом Tei ПЖ и уровнем BNP ($r=0,48$, $p=0,01$), а также ФК ХСН по NYHA ($r=0,44$, $p=0,01$).

В группе 1 у 31 (88,5%) пациента была выявлена диастолическая дисфункция (ДД) по типу нарушения релаксации (I тип), у 4 (11,5%) — по типу псевдонормализации и рестрикции (II и III тип). Во 2 группе у всех пациентов наблюдалась ДД ЛЖ по типу релаксации. Таким образом, у пациентов группы 1 были выявлены более выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ, что проявлялось большим значением соотношения Е/А ($p=0,04$). ДД ПЖ по I типу была выявлена у 11% (31,4) обследуемых в группе 1, и у 4 (20%) больных в группе 2. (табл. 3). У остальных пациентов с ГКМП не было выявлено нарушения диастолической функции ПЖ.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь индекса Tei ПЖ с пиком А ($r=-0,66$, $p=0,0007$) и с отношением Е/А трансмитрального потока ($r=0,63$, $p=0,01$).

Таблица 4
Показатели ТДИ у пациентов с ГКМП

Параметры	1 группа (n=35)	2 группа (n=20)	p
s' ФКМК _{перед'} , см/с	8,9±0,4	10,3±0,7	0,04
e' ФКМК _{перед'} , см/с	7,9±0,6	8,5±0,6	0,5
a' ФКМК _{перед'} , см/с	9,1±0,7	9,8±0,6	0,5
e/a' ФКМК _{перед'}	0,9±0,08	0,8±0,08	0,6
ivrt' ФКМК _{перед'} , мс	120,6±5,7	108,3±5,7	0,1
s' ФКМК _{боков'} , см/с	8,4±0,3	9,5±0,8	0,1
e' ФКМК _{боков'} , см/с	8,5±0,4	9,2±0,5	0,4
a' ФКМК _{боков'} , см/с	8,6±0,7	9,0±0,6	0,7
e/a' ФКМК _{боков'}	1,0±0,1	1,0±0,08	0,7
ivrt' ФКМК _{боков'} , мс	111,7±5,7	93,9±5,3	0,04
s' ФКМК _{перед'} , см/с	8,6±0,3	9,3±0,3	0,1
e' ФКМК _{перед'} , см/с	7,5±0,4	7,5±0,4	0,1
a' ФКМК _{перед'} , см/с	8,2±0,4	9,3±0,5	0,9
e/a' ФКМК _{перед'}	0,9±0,06	0,8±0,06	0,1
ivrt' ФКМК _{перед'} , мс	115,1±10,8	94,7±5,7	0,1
s' ФКМК _{зад'} , см/с	8,8±0,4	9,2±0,4	0,5
e' ФКМК _{зад'} , см/с	7,6±0,3	7,9±0,6	0,6
a' ФКМК _{зад'} , см/с	8,3±0,5	8,5±0,4	0,7
e/a' ФКМК _{зад'}	0,9±0,07	0,9±0,1	0,8
ivrt' ФКМК _{зад'} , мс	108,6±4,1	95,2±3,9	0,03
s' ФКТК, см/с	13,2±0,4	15,3±0,8	0,01
e' ФКТК, см/с	11,6±0,8	11,5±0,4	0,9
a' ФКТК, см/с	15,5±1,1	16,1±1,3	0,7
e/a' ФКТК	0,7±0,08	0,8±0,06	0,8
ivrt' ФКТК, мс	88,8±5,0	80,4±8,0	0,3

Таблица 5
Взаимосвязь между уровнем BNP и параметрами ТДИ

Показатель	r	p
s' ФКТК	-0,79	0,01
s' базальный отдел ПЖ	-0,94	0,002
s' средний отдел ПЖ	-0,73	0,02

Таким образом, выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ у больных ГКМП сопровождались развитием дисфункции ПЖ.

При этом, по данным стандартной ЭхоКГ, пациенты обеих групп были сопоставимы по всем морфологическим параметрам ($p > 0,05$).

Больные с правожелудочковой дисфункцией по данным индекса Tei отличались более выраженными нарушениями продольной сегментарной диастолической и систолической функций желудочков: более продолжительным $ivrt'$ на боковом ($p = 0,04$) и заднем ($p = 0,03$) отделах ФКМК, более низкой s' ($p = 0,04$) на перегородочном отделе ФКМК и свободной стенке ФКТК ($p = 0,01$) (табл. 4).

Выявлена отрицательная корреляция между индексом Tei ПЖ и сегментарными систолическими скоростями по данным ТДИ: s' ФКМК_{перед'} ($r = -0,45$, $p = 0,04$), s' ФКТК, см/с ($r = -0,36$, $p = 0,04$).

В ходе исследования у пациентов ГКМП выявлена ассоциация между ФК ХСН по NYHA и сегментарными систолическими показателями ТДИ: s' перегородочного отдела ФКМК ($r = -0,43$, $p = 0,007$), s' свободной стенки ФКТК ($r = -0,34$, $p = 0,04$), что говорит о вкладе нарушений локальной продольной систолической функции желудочков в развитие симптомов ХСН у больных ГКМП. Обнаружена обратная корреляционная связь BNP с сегментарными систолическими скоростями на свободной стенке ПЖ: s' ФКТК, s' базального отдела, s' среднего отдела (табл. 5).

Таким образом, дисфункция ПЖ по данным индекса Tei , выявлена у 63,6% пациентов с ГКМП. Нарушение функции ПЖ у больных ГКМП ассоциировалось с более выраженными проявлениями ХСН по данным NYHA и ШОКС, тяжелой ДД ЛЖ и нарушениями продольной систолической функции ЛЖ.

Обсуждение

В настоящем исследовании для оценки систолической и диастолической функции ЛЖ и ПЖ применен удобный в клиническом использовании индекс Tei . Индекс Tei (производительности желудочков) прост в измерении, не зависит от уровня АД, ЧСС, геометрии желудочков, степени регургитации на клапанах, пред- и постнагрузки, имеет наибольшую прогностическую и диагностическую ценность на начальных стадиях ХСН, является ранним маркером улучшения функционального состояния миокарда ЛЖ на фоне проводимой лекарственной терапии [5, 6].

Применение индекса Tei ПЖ у пациентов с ГКМП обнаружено в единичных работах [9, 10]. Так, в исследовании Zemanek D, et al. Отмечено, что индекс Tei ПЖ у всех пациентов с ГКМП значимо превышал показатели контрольной группы обследуемых, сопоставимых по сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет) и составил $0,61 \pm 0,14$, против $0,49 \pm 0,009$ ($p < 0,01$) [7]. В нашем исследовании повышение индекса Tei ПЖ выявлено у 35 пациентов (63,6%) с ГКМП, средние значения составили $0,58 \pm 0,2$.

В исследовании Morner S, et al. при сравнении 50 больных ГКМП и 250 здоровых добровольцев обнаружено увеличение индекса Tei ПЖ — $0,48 \pm 0,15$ и $0,21 \pm 0,14$, $p < 0,001$ [8]. При углубленном изучении структурных особенностей авторы пришли к выводу, что ГКМП — это бивентрикулярное заболевание, характеризующееся нарушением функции не только ЛЖ, но и ПЖ. В своей работе исследователи отметили более высокое значение индекса Tei ПЖ у пациентов с жалобами на одышку по сравнению с больными без одышки ($0,53$ и $0,36$, $p < 0,05$, соответственно) и отметили необходимость дальнейшего изучения роли не только ЛЖ, но и ПЖ в формировании клинических признаков ХСН у пациентов с ГКМП.

В настоящем исследовании пациенты с правожелудочковой дисфункцией отмечали жалобы на одышку в 100%, по сравнению с пациентами, у которых индекс Tei ПЖ был в норме (68,7%), несмотря на отсутствие достоверных различий ($p=0,1$). Пациенты с правожелудочковой дисфункцией отличались от больных без нарушения функции последней более высокими клинико-лабораторными показателями ХСН: ФК ХСН по NYHA ($p=0,008$), суммой баллов по шкале ШОКС ($p=0,03$), уровнем BNP плазмы крови ($p=0,01$). В ходе исследования была выявлена достоверная связь средней силы между индексом Tei ПЖ и уровнем BNP, ФК ХСН по NYHA. Таким образом, у пациентов с правожелудочковой дисфункцией наблюдалось более тяжёлое течение ХСН.

Данные предположения сходятся с результатами Богданова Д. В. и др. [4]. В своем исследовании автор выявил, что увеличение диастолической толщины ПЖ, повышение регионарного индекса расслабления ПЖ, увеличение конечно-систолического размера и толщины ПЖ в систолу сопровождалось прогрессированием симптомов ХСН у пациентов с ГКМП. Полученные изменения свидетельствуют, скорее всего, о нарушении систолической функции ПЖ вследствие декомпенсации кровообращения в малом круге.

В настоящей работе у пациентов с повышенным индексом Tei ПЖ наблюдались более выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ, что проявлялось большим значением соотношения E/A

($p=0,04$). Выявлена отрицательная корреляционная связь индекса Tei ПЖ с пиком А трансмитрального потока ($p=0,0007$) и положительная — с отношением E/A трансмитрального потока ($p=0,01$). По данным ТДИ у пациентов с нарушением функции ПЖ было выявлено нарушение продольной сегментарной диастолической и систолической функции левого и правого желудочков.

На основании результатов настоящего исследования можно предположить, что прогрессирование нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с ГКМП может приводить к правожелудочковой дисфункции через повышение нагрузки на ЛП и роста давления в малом круге кровообращения.

Таким образом, нарушение функции ПЖ играет большую роль в формировании клинических симптомов заболевания у пациентов с ГКМП. Для более точной оценки функциональной активности больного необходимо учитывать поражение как ЛЖ, так и ПЖ.

Заключение

Наличие дисфункции ПЖ, по данным индекса Tei , выявлено у 63,5% больных ГКМП. Дисфункция ПЖ наблюдалась у больных ГКМП с более выраженными нарушениями диастолической функции ЛЖ, сопровождалась прогрессированием признаков ХСН — повышением ФК ХСН, суммы баллов ШОКС, уровня BNP и снижением продольной систолической функции миокарда по данным ТДИ.

Литература

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 783-831.
2. Roşca M, Călin A, Beladan CC. Right Ventricular Remodeling, Its Correlates, and Its Clinical Impact in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28(11): 1329-38.
3. Ageev FT, Gabrusenko SA, Postnov AY, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of cardiomyopathies (hypertrophic) *Eurasian Journal of Cardiology* 2014; 3: 5-23. Russian (Агеев Ф. Т., Габрусенко С. А., Постнов А. Ю., и др. Евразийский кардиологический журнал 2014; 3: 5-23).
4. Bogdanov DV. Remodeling of the right ventricle in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart failure* 2009; 10 (5): 263-5. Russian (Богданов Д. В. Ремоделирование правого желудочка при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Сердечная недостаточность 2009; 10 (5): 263-5).
5. Vasiuk YA, Hadzegova AB, Ivanova SV. The possibility of using myocardial performance index of left and right ventricles (Tei -index) to evaluate the efficacy of treatment of hypertension. *Heart failure* 2012; 3: 162-6. Russian (Васюк Ю. А., Хадзегова А. Б., Иванова С. В. Возможности использования индекса производительности миокарда левого и правого желудочков (Tei -индекс) в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии. Сердечная недостаточность 2012; 3: 162-6).
6. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normal and dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol.* 1995; 26: 357-66.
7. Zemánek D, Tomašov P, Přichystalová P. Evaluation of the right ventricular function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a strain and tissue Doppler study. *Physiol. Res.* 2010; 59 (5): 697-702.
8. Möner S, Lindqvist P, Waldenström A, et al. Right ventricular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy as evidenced by the myocardial performance index. *Int. J. Cardiol.* 2008; 124 (1): 57-63.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Суспицына И. Н., Сукманова И. А.

Цель. Провести комплексную оценку факторов риска развития ИМ у мужчин с учетом их возрастных особенностей, на основании полученных данных разработать калькулятор прогнозирования риска развития ИМ у конкретного пациента.

Материал и методы. В исследование включено 112 мужчин с Q и не Q волновым ИМ в возрасте 45–74 лет, средний возраст — $58,9 \pm 0,6$ лет. У всех пациентов были оценены клинико-анамнестические данные, показатели липидного, углеводного обмена, уровни половых гормонов, СРБ, уровни гиподинамии, депрессии и тревожности с помощью опросников.

Результаты. Для мужчин среднего возраста с ИМ наиболее значимыми факторами риска оказались курение, нарушения липидного обмена (преимущественно за счет повышения уровня ЛПНП), избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения; для мужчин пожилого возраста дополнительно — артериальная гипертензия (АГ), гиподинамия, наличие отягощенной по ишемической болезни сердца (ИБС) наследственности, нарушения углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности и абдоминальный тип ожирения.

Заключение. Для возможности прогнозирования риска развития ИМ с помощью статистических методов был разработан калькулятор, позволяющий определять вероятность развития ИМ у пациента с учетом возрастных особенностей факторов риска.

Ключевые слова: кардиология, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, факторы риска, инсулинорезистентность, дислипидемия.

КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Суспицына И. Н.* — врач кардиологического отделения для больных острым инфарктом миокарда, Сукманова И. А. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных острым инфарктом миокарда.

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

НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, ОХ — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 10.02.2016

Рецензия получена 24.02.2016

Принята к публикации 02.03.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-58-63>

RISK FACTORS AND PREDICTION OF MYOCARDIAL INFARCTION IN MALES OF DIFFERENT AGE

Suspitsina I. N., Sukmanova I. A.

Aim. To conduct complex evaluation of MI risk factors in men taking their age-specific qualities, and to invent prediction calculator of MI based upon the data obtained.

Material and methods. Totally, 112 males with Q and non-Q MI included, at the age 45–74 y.o., mean age — $58,9 \pm 0,6$ y.o. In all patients we assessed clinical and anamnestic data, parameters of lipid, carbohydrate metabolism, sex hormones levels, CRP, levels of hypodynamia, depression and anxiety via questionnaires.

Results. For males of adult age with MI the most significant factors were smoking, lipid disorders (mostly due to LDL increase), overweight and abdominal obesity; for older males — additionally arterial hypertension (AH), hypodynamia, inheritance for coronary heart disease (CHD), carbohydrate metabolism disorders with insulin resistance, and abdominal obesity.

Conclusion. To predict the risk of MI with statistical methods, a calculator was invented, which make it to estimate the probability of MI development in a patient taken their age-specific risks.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-58-63>

Key words: cardiology, ischemic heart disease, myocardial infarction, risk factors, insulin resistance, dyslipidemia.

RSBHI Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

В общемировой популяции пациентов на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) приходится практически половина всех неинфекционных заболеваний [1]. По данным Американской ассоциации кардиологов, уже к 2030г смертность от ССЗ достигнет 23,6 млн человек [2]. В России, несмотря на тенденцию к снижению уровня заболеваемости и смертности от ССЗ на фоне улучшения лечебно-профилактических мероприятий, которая прослеживается с 2003г, общее число больных с патологией системы кровообращения достигает 31,8 млн человек, причем доля имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС) составляет около 7,4 млн пациентов [1]. На основании результатов независимого регистра острых коро-

нарных синдромов РЕКОРД, показано, что показатель летальности от инфаркта миокарда (ИМ) в нашей стране достигает 13,2%, тогда как аналогичный показатель в развитых странах Европы и в США значительно ниже и находится на уровне 6–8% [1]. Согласно современным данным, снижение летальности от ИМ в течение последних лет у мужчин, особенно трудоспособного возраста, происходит в меньшей степени, чем у женщин аналогичной возрастной группы [3]. Сохранение высокого уровня заболеваемости и смертности в России от ССЗ, в том числе среди мужской популяции, во многом обусловлено недостаточным влиянием на основные факторы риска ИБС и ИМ, которыми являются: курение,

нездоровое питание, низкая физическая активность и психосоматические факторы риска, артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет (СД), а также нарушения липидного обмена и ожирение [1]. Детальное изучение факторов риска, связанных с развитием ИМ у мужчин позволяет выявить их возрастные особенности. Создание калькулятора прогнозирования развития ИМ с учетом возрастных особенностей факторов риска у мужчин актуально для возможности выявления групп риска при проведении профосмотров, диспансеризации, первичном терапевтическом осмотре для дальнейшего применения дифференцированного и индивидуального подхода к профилактике ИМ.

Цель исследования — провести комплексную оценку факторов риска развития ИМ у мужчин с выделением их возрастных особенностей и, на основании полученных данных, разработать калькулятор прогнозирования риска развития ИМ у конкретного пациента.

Материал и методы

В исследование включено 112 мужчин с Q и не Q волновым ИМ в возрасте 45-74 лет, средний возраст — $58,9 \pm 0,6$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от возраста (средний и пожилой). Первую группу составили 66 мужчин в возрасте 45-59 лет (средний возраст — $53,9 \pm 0,5$ лет), вторую — 46 мужчин в возрасте 60-74 года (средний возраст — $66,2 \pm 0,8$ лет). В группу контроля вошли 34 мужчины без доказанной ИБС, в возрасте 45-74 года, средний возраст составил $57,1 \pm 1,2$ лет (табл. 1).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали форму информированного согласия до момента включения в исследование. В исследование не были включены пациенты с сахарным диабетом 1 типа, инсулинозависимым СД 2 типа, аутоиммунными, острыми инфекционными, онкологическими заболеваниями, с декомпенсированными заболеваниями щитовидной железы, с тяжелыми нарушениями функции почек и печени. Всем мужчинам проводились лабораторные исследования с определением показателей липидного, углеводного обмена с оценкой уровня инсулина и расчетом гликемического индекса HOMA-IR, уровня С-реактивного белка (СРБ), а также уровня тестостерона. Диагноз ИМ ставился на основании третьего универсального определения инфаркта миокарда согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [4]. Для определения уровня тревожности и депрессии был использован опросник HADS; с помощью опросника, разработанного на базе Московского государственного медико-стоматологического университета

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых пациентов

Группы пациентов, n	Возраст
1. Мужчины среднего возраста, n=66	$53,9 \pm 0,5$ лет
2. Мужчины пожилого возраста, n=46	$66,2 \pm 0,8$ лет
3. Группа контроля, n=34	$57,1 \pm 1,2$ лет

(авторы К. Г. Гуревич, Е. Г. Фабрикант) оценивали уровень гиподинамии. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.1. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни и T-критерий Вилкоксона. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Для выявления предикторов развития ИМ использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений; обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ, в том числе Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Общеизвестно, что более 40% всех случаев ССЗ связано с курением [1]. К тому же, для мужчин среднего возраста факт курения в 2-3 раза повышает риск внезапной сердечной смерти, чем у некурящих пациентов данной возрастной группы [4]. Среди госпитализированных мужчин 90 (80,4%) пациентов были курящими; среди мужчин среднего возраста курение выявлено у 54 (81,8%) пациентов, среди пожилого — у 36 (78,3%), $p = 0,8$ (табл. 2). Курение явилось значимым фактором риска ИМ для обследованных нами мужчин, особенно среди лиц среднего возраста, что подчеркивает важность коррекции данного фактора риска.

Избыточная масса тела и ожирение являются независимыми предикторами развития ИМ, при этом важно подчеркнуть, что именно абдоминальный тип ожирения является существенным предиктором внезапных кардиоваскулярных событий и маркером более раннего развития стенозирующего атеросклероза.

Таблица 2

Распространенность основных факторов риска ИМ среди обследованных пациентов

Факторы риска ИМ	Мужчины среднего возраста, n=66	Мужчины пожилого возраста, n=46	p
Курение	54 (81,8%)	36 (78,3%)	0,8
Отягощенная по ИБС наследственность	6 (9,1%)	7 (15,2%)	0,03
Избыточная масса тела	28 (42,4%)	17 (36,9%)	0,5
Ожирение	16 (24,2%)	14 (30,4%)	0,6
Абдоминальное ожирение	10 (62,5%)	9 (60%)	0,9
АГ	40 (60,6%)	40 (87,0%)	0,005
НТГ	2 (3%)	4 (8,7%)	0,4
СД 2 типа	7 (10,6%)	8 (17,4%)	0,4
Инсулинорезистентность	18 (27,3%)	12 (26,1%)	0,9
Дислипидемия	57 (86,4%)	42 (91,3%)	0,9

тического поражения коронарных артерий [5, 6]. Влияние ожирения и избыточной массы тела на риск развития ИМ у мужчин достоверно увеличивается за счет более сложного контроля у данной группы пациентов таких факторов риска, как АГ, дислипидемия, гипергликемия, микроальбуминурия [7]. В группе мужчин среднего возраста показатель индекса массы тела (ИМТ) составил $26,6 \pm 0,4$ кг; преобладали пациенты с избыточной массой тела — 28 (42,4%), лиц с ожирением I и II степени тяжести было 16 (24,2%). Среди мужчин среднего возраста с ожирением у 10 (62,5%) пациентов выявлен абдоминальный тип. У мужчин пожилого возраста показатель ИМТ составил $27,2 \pm 0,6$ кг, ($p=0,4$); среди них также преобладали пациенты с избыточной массой тела — 17 (36,9%), ожирение I степени диагностировано у 14 (30,4%) пациентов, лиц с ожирением II и III степени тяжести среди второй группы пациентов не было. Ожирение по абдоминальному типу выявлено у 9 (60%) пожилых мужчин (табл. 2). На основании полученных нами данных показано, что среди мужчин с ИМ преобладают лица с избыточной массой тела. Принимая во внимание увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения, в том числе абдоминального, у мужчин в течение последних десятилетий, сложно переоценить значение мероприятий, направленных на нормализацию массы тела с целью снижения заболеваемости и смертности населения от ИБС в целом и ИМ в частности.

Отягощенная наследственность, как фактор риска ИМ, выявлена среди мужчин среднего возраста у 6 (9,1%) пациентов, а среди пожилых — у 7 (15,2%), ($p=0,03$), что в целом свидетельствует о значимой роли отягощенной наследственности в мужской популяции (табл. 2).

Известно, что повышение артериального давления (в особенности неконтролируемая АГ) способствует формированию и прогрессированию ССЗ и повышают риск развития ИМ у мужчин [2].

Согласно данным современных исследователей, предшествующая инфаркту миокарда АГ будет способствовать более частому развитию осложненного течения ИМ с формированием дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности и увеличению частоты летальных исходов [8]. Среди мужчин среднего возраста АГ выявлена у 40 (60,6%) пациентов, у большинства из них — АГ 1 степени — 30 (75%), неконтролируемое течение ГБ (2 и 3 степень АГ с нестабильным ее течением) — у 10 (25%). Среди пожилых мужчин АГ была выявлена у 40 обследованных пациентов (87%, $p=0,005$), что указывает на увеличение числа пациентов с АГ с возрастом; неконтролируемое течение АГ диагностировано у 18 (45%), пожилых мужчин с ИМ, $p=0,1$ (табл. 2). Таким образом, среди обследованных мужчин преобладали пациенты с 1 степенью АГ — 62 (86,1%), однако среди пожилых выявлено больше лиц со 2 и 3 степенью АГ и ее неконтролируемым течением. Рациональная и своевременная гипотензивная терапия является необходимым звеном первичной и вторичной профилактики ИМ у мужчин в каждой возрастной группе.

Известно, что нарушения углеводного обмена, в том числе СД 2 типа, являются одним из ключевых факторов развития и прогрессирования ССЗ, в том числе ИМ [9]. Нарушения углеводного обмена были выявлены у 21 из 112 (18,8%) обследованных мужчин с ИМ; нарушение толерантности к углеводам (НТГ) диагностировано у 2-х (3%) пациентов среднего возраста и у 4 (8,7%) пожилых, $p=0,4$. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 7 (10,6%) мужчин среднего возраста и у 8 (17,4%) пожилых, $p=0,4$ (табл. 2). Уровень глюкозы натощак у мужчин среднего возраста составил $5,1 \pm 0,1$ ммоль/л, у пожилых — $5,6 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,03$), (табл. 3).

Наличие инсулинорезистентности является важным общепризнанным кардиоваскулярным фактором риска, увеличивающим вероятность развития

Таблица 3

Показатели углеводного и липидного обмена у обследованных пациентов

	Мужчины среднего возраста, n=66	Мужчины пожилого возраста, n=46	p
Глюкоза крови, натощак, ммоль/л	5,1±0,1	5,6±0,2	0,03
Уровень инсулина, мкМЕ/мл	13,9±1,9	12,9±1,6	0,7
НОМО-IR, мкЕД/мл	3,1±0,5	3,4±0,5	0,2
ОХ, ммоль/л	4,4±0,1	4,7±0,1	0,2
ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,1	2,8±0,1	0,1
ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,03	1,03±0,1	0,1
ТГ, ммоль/л	1,7±0,10	1,7±0,1	0,2

Таблица 4

Психосоматический статус и уровень гиподинамии у обследованных пациентов

	Мужчины среднего возраста	Мужчины пожилого возраста	p
Гиподинамия	40 (60,6%)	36 (78,3%)	0,08
Тревожность	13 (19,7%)	6 (13%)	0,5
Депрессия	5 (7,6%)	8 (17,4%)	0,2

осложнений ИМ и риск повторных кардиоваскулярных событий [10]. Инсулинорезистентность диагностирована у 30 (26,8%) обследованных мужчин, причем в группе среднего возраста — у 18 (27,3%) пациентов, в группе пожилых — у 12 (26,1%), ($p=0,9$), (табл. 2). Средний уровень инсулина среди мужчин среднего возраста составил $13,9\pm1,9$ мкМЕ/мл, у пожилых — $12,9\pm1,6$ мкМЕ/мл, ($p=0,7$). У мужчин среднего возраста показатель инсулинорезистентности (НОМО-IR) составил $3,1\pm0,5$ мкЕД/мл, у пожилых пациентов — $3,4\pm0,5$ мкЕД/мл, ($p=0,2$), (табл. 3). Таким образом, в исследуемой мужской популяции нарушения углеводного обмена, в большей степени за счет развития инсулинорезистентности, являются одним из важных факторов риска развития ИМ. Контроль показателей углеводного обмена, предупреждение развития НТГ и сахарного диабета, диета и сахароснижающая терапия необходимы в качестве профилактических мероприятий ИМ для мужчин среднего и пожилого возраста.

Известно, что не менее 39% общей популяции пациентов имеют повышенный уровень ОХС [2]. Своевременное снижение уровня липидов крови способствует профилактике внезапных сердечно-сосудистых событий [11]. Нарушения липидного обмена выявлены у 57 (86,4%) мужчин среднего возраста и у 42 (91,3%) пожилых пациентов ($p=0,9$), что свидетельствует о высокой частоте распространенности дислипидемии среди мужчин как в среднем, так и в пожилом возрасте (табл. 2). Нарушения липидного обмена у обследованных пациентов представлены преимущественно повышением уровня ЛПНП до $2,5\pm0,1$ ммоль/л в среднем возрасте, и до $2,8\pm0,1$ ммоль/л — в пожилом ($p=0,1$), (табл. 3). Таким образом, нарушения липидного обмена рас-

пространены у мужчин каждой возрастной группы, в большей степени они представлены повышением уровня ЛПНП.

Немаловажное влияние на развитие и прогрессирование ИБС в общей популяции пациентов имеет изменения уровня половых гормонов. Снижение уровня тестостерона способствует ухудшению липидного профиля у мужчин, прогрессированию атеросклероза, повышению уровня артериального давления, развитию эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, влияет на скорость прогрессирования ИБС и, в итоге, повышает риск развития ИМ [12]. Уровень тестостерона у мужчин среднего и пожилого возраста оказался в пределах нормы и составил $12,6\pm0,8$ нмоль/л и $12,9\pm0,9$ нмоль/л для лиц среднего и пожилого возраста, соответственно, $p=0,8$.

В последние годы современными отечественными и зарубежными исследователями большое внимание уделяется изучению роли гиподинамии и психосоциальных факторов риска в связи с инфарктом миокарда [13]. В группе лиц среднего возраста гиподинамия выявлена у 40 (60,6%) пациентов, среди пожилых — у 36 (78,3%) обследованных; уровень гиподинамии оказался несколько выше у пациентов второй группы ($p=0,08$), что свидетельствует о закономерном росте уровня гиподинамии у мужчин с возрастом. Среди мужчин, госпитализированных с ИМ, депрессия выявлена у 5 (7,6%) пациентов среднего возраста и у 8 (17,4%) пожилых, $p=0,2$. Повышенный уровень тревожности выявлен у 13 (19,7%) мужчин среднего возраста и у 6 (13%) пожилых лиц, $p=0,5$, (табл. 4).

Группу контроля составили 34 мужчины среднего и пожилого возраста без доказанной ИБС. У большинства пациентов контрольной группы диагности-

Таблица 5

Клиническая характеристика
контрольной группы пациентов

Средний возраст	57,1±1,2 лет
Отягощенная наследственность по ИБС	14 (41,2%)
Курение	23 (67,6%)
Средний уровень ИМТ	28,3±0,8 кг/м ²
Избыточная масса тела	11 (32,4%)
Ожирение различной степени тяжести	13 (38,2%)
Абдоминальное ожирение	6 (46,1%)
Гипертоническая болезнь	28 (77,8%)
Нарушения углеводного обмена	5 (14,7%)
НТГ	3 (8,8%)
Сахарный диабет 2 типа	2 (5,8%)
Уровень инсулина	8,03±1,5 мкМЕ/мл
Индекс НОМО-IR	2,1±0,5 меЕД/мл
Дислипидемия	22 (64,7%)
Гиподинамия	22 (64,7%)
Тревожность	5 (14,7%)
Депрессия	3 (8,8%)

Таблица 6

Пример калькулятора прогнозирования риска
развития ИМ у мужчин в зависимости от факторов риска

ЛПНП	Инсулин	Индекс НОМО-IR	СРБ	Курение	р (%)	Риск
3	5	2	2	0	78,3%	высокий

Параметры уравнения логистической регрессии

а	ЛПНП	Инсулин	Индекс НОМО-IR	СРБ	Курение	р (А)	у
-2,65	-1,17	1,11	2,94	0,25	0,91	76,7	1,3

Примечания: а — свободная константа, у — значение функции логистической регрессии, р (%) — априорная вероятность риска развития ИМ (выражена в процентах), риск — при расчетном уровне риска выше 76,7% для мужчин степень риска определяется как высокая.

рована АГ — 28 (77,8%). Отягощенная по ИБС наследственность при анализе анамнеза жизни выявлена у 14 (41,2%) лиц. Курящими оказались 23 (67,6%) мужчины данной группы. Средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов контрольной группы составил 28,3±0,8 кг/м². Пациентов с избыточной массой тела среди обследованных лиц было 11 (32,4%), с ожирением различной степени тяжести — 13 (38,2%), у большинства из которых диагностировано ожирение I степени — 10 (76,9%). Среди мужчин группы контроля с ожирением абдоминальный тип последнего выявлен у 6 (46,1%). Нарушения углеводного обмена диагностированы у 5 (14,7%) пациентов, из них НТГ диагностировано у 3 (8,8%) лиц, а СД 2 типа — у 2 (5,8%). Средний уровень гликемии крови натощак в данной группе пациентов составил 5,4±0,1 ммоль/л. Средний уровень инсулина у лиц контрольной группы оказался на уровне 8,03±1,5

мкМЕ/мл, показатель инсулинорезистентности (НОМО-IR) был в пределах нормы и составил 2,1±0,5 меЕД/мл. Нарушения липидного обмена выявлены у 22 (64,7%) мужчин контрольной группы. Снижение уровня физической активности выявлено у большинства мужчин данной группы — 22 (64,7%), повышенный уровень тревожности — у 5 (14,7%), клиническая и субклиническая депрессия — у 3 (8,8%) обследованных лиц (табл. 5).

Для оценки влияния факторов риска на развитие инфаркта миокарда у обследованных мужчин и возможности прогнозирования риска его развития для конкретного пациента был разработан математический калькулятор. Для этой цели с помощью критериев проверки статистических гипотез выявили наиболее значимые предикторы (факторы риска), которые в дальнейшем составили основу рискометра. Наиболее значимыми считали предикторы, которые обнаруживали различия между группой с ИМ и контрольной группой с вероятностью нулевой гипотезы (р) менее 0,15. Для обследованных нами мужчин данными предикторами оказались: значение ИМТ, уровень ОХ, ЛПНП, ЛПВП, инсулина, индекс НОМО-IR, СРБ, курение. На втором этапе прогностическую значимость предварительно выделенных предикторов уточнили с помощью метода многофакторной бинарной логистической регрессии. Если рассчитанная вероятность превышала значение априорной вероятности ИМ, то пациента относили к группе высокого риска ИМ. На этом этапе исключили такие параметры, как ИМТ и ОХ, ввиду получения данных путем применения метода логистической регрессии об отсутствии достоверных различий этих показателей между пациентами с ИМ и контрольной группой лиц. На третьем этапе проводился анализ адекватности классифицирующей способности полученной регрессионной модели по уровню чувствительности и специфичности, величине отношения шансов с использованием критерия Хи-квадрат. На четвертом этапе расчет вероятности развития ИМ был реализован в программной среде Excel 2007 в виде рискометра. В данную шкалу риска необходимо внести значения предикторов, в результате чего калькулятор автоматически возвращает расчетное значение риска развития ИМ в процентах у конкретного пациента и обозначает величину риска категориями “высокий” (выше 76,7% для обследованных мужчин) или “низкий” (расчетное значение ниже 76,7%), (табл. 6).

Заключение

Таким образом, для мужчин среднего возраста с ИМ наиболее значимыми факторами риска оказались курение, нарушения липидного обмена (преимущественно за счет повышения уровня ЛПНП), избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения.

ния; для мужчин пожилого возраста — дополнительно АГ и гиподинамия, наличие отягощенной наследственности, нарушения углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности, а также абдоминальный тип ожирения. Математический калькулятор, разработанный с помощью современных статистических методов, позволяет помочь рассчитать

вероятность развития нефатального ИМ у конкретного пациента. Применение калькулятора в терапевтической, кардиологической практике будет способствовать выявлению групп риска развития ИМ среди мужской популяции и повышению эффективности программ первичной и вторичной профилактики.

Литература

1. Oganov RG, Maslennikova GJa. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of circulatory diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012, 11(1): 5-10).
2. Lawrence J, Laslett MD, Alagona PJr. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues: A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 25; 60(25 Suppl): S1-49.
3. Vaccarino V, Parsons L. Sex Differences in Mortality After Acute Myocardial Infarction. Changes From 1994 to 2006. *JAMA Arch Intern Med*. 2009; 169(19): 1767-74.
4. The third universal definition of myocardial infarction. *Russ J Cardiol*. 2013; 2 (100), Suppl. 1. Russian (Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013; 2 (100), Приложение 1).
5. Ljusov VA, Volov NA. Myocardial infarction. Guidelines. Moscow. Izdatel'stvo LitTerra 2010; 240p. Russian (Люсов В.А., Волов Н.А. Инфаркт миокарда. Руководство. Москва. Издательство ЛитТерра 2010; 240с).
6. Shames AB. Coronary heart disease in women. M.: Izdatel'stvo "Binom" 2013; 176p. Russian (Шамес А.Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин. М.: Издательство "Бином" 2013; 176с).
7. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson P. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009; 52: 65-73.
8. Lee MG, Jeong MH, Lee KH. Prognostic impact of diabetes mellitus and hypertension for mid-term outcome of patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2012 Oct; 60(4): 257-63.
9. Kakorin SV, Shashkova LS. Acute coronary syndrome in patients with impaired glucose metabolism. *Russian Heart Journal*. 2012; 11(1): 8-12. Russian (Какорин С.В., Шашкова Л.С. Острый коронарный синдром у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2012; 11(1): 8-12).
10. Zhu J, Su X. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014 Oct 27; 10(5): 855-62.
11. Sachdeva A, Cannon CP. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009 Jan; 157(1): 111-7.
12. Ruige JB, Ouwens DM, Kaufman JM. Beneficial and Adverse Effects of Testosterone on the Cardiovascular System in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov; 98(11): 4300-10.
13. Low CA, Thurston RC. Psychosocial factors in the development of heart disease in women: current research and future directions. *Psychosom Med*. 2010 Nov; 72(9): 842-54.

КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST

Вышков Е. В.^{1,2}

В обзоре представлены основные данные по особенностям течения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнST) у пациентов старческого возраста, которые влияют на частоту выполнения экстренной коронарной реперфузии. Проведен анализ данных литературы по эффективности и безопасности основных методов коронарной реперфузии — тромболитизиса, первичного чрескожного вмешательства (ЧКВ) и их сочетания в рамках фармакоинвазивной реперфузии — у пациентов ≥ 75 лет. По результатам этого анализа представляется, что теория открытой коронарной артерии (Braunwald E.), согласно которой основная задача у пациентов с ОИМнST — это экстренная коронарная реперфузия, является справедливой не только в среднем для всей популяции больных, но и для подгруппы пациентов ≥ 75 лет. Преимущество первичного ЧКВ перед тромболитизисом у пациентов старческого возраста показано в рандомизированных исследованиях, но не подтверждается данными регистров. Высокая частота коморбидности у этих пациентов ограничивает возможности проведения у них реперфузионных мероприятий и в рандомизированных исследованиях и в реальной клинической практике. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований по уточнению показаний и противопоказаний для экстренной реперфузии у данной группы больных. Особенно это относится к проведению раннего рутинного ЧКВ у стабильных пациентов старческого возраста после тромболитизиса с косвенными признаками коронарной реперфузии.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-64-69>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, старческий возраст, реперфузия, тромболитизис, ЧКВ.

¹НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск; ²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия.

Вышков Е. В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии.

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

реИМ — рецидив инфаркта миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПЧКВ — первичное чрескожное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

Рукопись получена 01.04.2016

Рецензия получена 10.05.2016

Принята к публикации 24.05.2016

CORONARY REPERFUSION IN SENILE PATIENTS WITH ACUTE ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Vyshlov E. V.^{1,2}

The review is focused on the main data about course specifics of myocardial infarction with ST elevation (STEMI) in senile patients that influences rate of performing urgent coronary reperfusion. Analysis of literature data has been done, on the topics of efficacy and safety of the main methods of coronary reperfusion — thrombolysis, primary percutaneous intervention (PCI) and their combinations under the pharmacoinvasive reperfusion — in patients ≥ 75 y.o. As a result of such analysis it is accused that the Open artery theory (Braunwald E.), according which the main task for STEMI patients is acute coronary reperfusion, is truthful not only for general population, but for ≥ 75 as well. Advantage of primary PCI over thrombolysis in senile patients is shown in randomized trials, but is not proved by registries data. High rate of comorbidity restricts the abilities for reperfusion actions in randomized trials as in real practice. Hence it is important to study further the

indications and contraindications for urgent reperfusion in such cohort. Especially it is important for early routine PCI in stable senile patients after thrombolysis, with secondary signs of coronary reperfusion.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-64-69>

Key words: myocardial infarction, senile age, reperfusion, thrombolysis, PCI.

¹SRI of Cardiology of Tomsk SRMC, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

В России, как и в большинстве развитых стран, происходит старение населения, что требует совершенствования системы медицинской помощи больным с акцентом последней на контингент старших возрастных групп [1]. Согласно возрастной классификации ВОЗ, возраст 60–74 года считается пожилым, а 75 лет и старше — старческим. Летальность при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнST) у пациентов старческого возраста остается значительно выше, чем у более молодых пациентов, несмотря на современные способы реваскуляризации [2]. Это обусловлено более тяжелым поражением коронарного русла, повышенной частотой сопутствующей патологии, и как результат —

более тяжелым течением заболевания в старческом возрасте, в частности — более частым развитием острой сердечной недостаточности [3]. Сопутствующая патология (коморбидность) ограничивает проведение реперфузионных мероприятий, что также отражается на летальности. Но кроме фактической коморбидности, частоту реперфузионных мероприятий ограничивают следующие причины:

- пациенты старческого возраста часто имеют измененное восприятие боли и/или повышенный болевой порог, что приводит к частому отсутствию типичного ангинозного приступа, который обычно является поводом для обращения за медицинской помощью и основным критерием диагностики ОИМнST [4].

- у пациентов старческого возраста на ЭКГ часто имеются изменения, которые затрудняют диагностику ишемии миокарда. В частности, у них чаще, чем у более молодых пациентов, регистрируется полная блокада левой ножки пучка Гиса: 33,8% у пациентов ≥ 85 против 5% у пациентов < 65 лет. Кроме этого, у них могут быть изменения сегмента ST, не обусловленные ОИМпСТ, что также усложняет диагностику [5].

- согласно данным нескольких регистров, у пациентов старческого возраста часто происходит задержка госпитализации, что обусловлено снижением выраженности болевого синдрома, когнитивными нарушениями, сопутствующими заболеваниями и социальными проблемами (например, пациент не может вызвать помощь, если живет один) [3]. Предиктором поздней госпитализации (> 6 часов от начала ангинозного приступа) является увеличение возраста и диабет, тогда как выраженный болевой синдром — это предиктор более ранней госпитализации [6]. С возрастом связано и то, что работающие пациенты обращаются за медицинской помощью раньше, чем пенсионеры: время от начала болевого синдрома до звонка в скорую помощь составляет в этих группах 82,2 против 120 минут, соответственно, ($p=0,02$) [7].

- отсутствие типичного болевого приступа является одной из причин отказа от проведения реперфузионных мероприятий [8].

Основным методом лечения ОИМпСТ является экстренная реперфузия инфаркт-связанной коронарной артерии тромболитической терапией (ТЛТ) или чрескожным вмешательством (ЧКВ), или их сочетанием в рамках фармакоинвазивной реваскуляризации. Соответствующие рекомендации по выбору метода реперфузии основаны на результатах многочисленных рандомизированных исследований и метаанализах последних [9]. Но в исследования, на которых основаны рекомендации, больные старшей возрастной группы включались, как правило, в значительно меньшей пропорции по сравнению с их долей в общей популяции больных [10, 11]. В метаанализ Dodd KS, et al. было включено 80 исследований по острому коронарному синдрому [12]. В 23 из них (29,7%) старческий возраст являлся критерием исключения. В среднем по всем этим работам доля пациентов ≥ 75 лет составила 13,8%. В последних исследованиях по фармакоинвазивной реперфузии — Transfer-AMI study и STREAM — доля пациентов ≥ 75 лет составила 9% и 13%, соответственно [13, 14]. В реальной клинической практике по данным регистров острых коронарных синдромов GRACE и CRUSADE доля пациентов ≥ 75 лет значительно больше и составляет 32% и 35%, соответственно [15, 16]. Поэтому рекомендации по реваскуляризации у пациентов старческого возраста имеют менее убедительную доказательную базу, чем у более молодых пациентов. Кроме этого, среднее время от начала симптомов до госпитализации паци-

ентов ≥ 75 лет в реальной клинической практике значительно больше, чем в рандомизированных исследованиях: 4,7 против 2,1 часа [3]. Как следствие всего выше изложенного, частота выполнения реперфузионных мероприятий у пациентов старческого возраста в реальной клинической практике значительно меньше, чем у более молодых пациентов [17, 18].

Тромболитическая терапия

Основные работы по оценке эффективности ТЛТ при ОИМ были проведены в 80–90-е годы прошлого века. При оценке их результатов необходимо учитывать, что, в отличие от тех протоколов лечения, в настоящее время, согласно рекомендациям, после ТЛТ выполняется ЧКВ, а также проводится более современная сопутствующая противотромботическая терапия, включая новые антикоагулянты и дезагреганты. Поэтому результаты тех исследований экстраполировать на сегодняшнюю клиническую практику можно только очень условно. Тем не менее, польза проведения ТЛТ в общей группе больных сомнений не вызывает. Хотя результаты анализа эффективности ТЛТ в подгруппе пациентов ≥ 75 лет являются менее однозначными и существуют работы, в которых ТЛТ не уменьшила риск смерти у этих больных, однако все-таки большинство исследований показывают пользу последней и у пациентов старческого возраста [3]. Более молодые пациенты имеют более высокий относительный эффект от ТЛТ в снижении смертности, но более высокая абсолютная смертность у пациентов старческого возраста приводит к более выраженному абсолютному уменьшению смертности в этой группе. Согласно White HD, 26% уменьшение смертности у пациентов < 55 лет — это спасение 11 жизней на 1000 пациентов, а среди пациентов > 75 лет уменьшение смертности на 15% — это 34 спасенные жизни на 1000 больных в этой группе [19].

Одной из основных причин, ограничивающих пользу ТЛТ у пациентов старческого возраста, является риск геморрагических осложнений, особенно внутричерепных кровотечений, частота которых повышается с увеличением возраста [3]. В исследовании Brass, et al. в 2000 году проведен анализ регистра острого инфаркта миокарда с ТЛТ в США среди пациентов ≥ 65 лет. Обнаружено, что среди больных в возрасте 65–74 лет частота внутричерепных кровотечений составила 1,14%, а у больных ≥ 75 лет — 1,9% [20]. Абсолютно такая же частота внутричерепных кровотечений после ТЛТ у больных ≥ 75 лет — 1,9% — отмечена и в Канадском региональном регистре ОИМ в 2015г, т.е. на фоне уже современной противотромботической терапии [17]. Это значительно превышает частоту данного осложнения в рандомизированных исследованиях по ТЛТ. Для сравнения: в исследовании GUSTO-1 частота внутричерепных кровотечений составила 0,72% против 0,54% ($p=0,03$) в группах аalteплазы и стрептокиназы, соответственно, а в исследовании ASSENT-2 эта частота

составила 0,93% и 0,94% в группах тенектеплазы и альтеплазы, соответственно.

Таким образом, если в исследованиях частота внутричерепных кровотечений не превышает 1%, то в регистрах она значительно выше, а у больных ≥ 75 лет достигает почти 2%. Факторы, ассоциирующиеся с повышенным риском внутричерепных кровотечений, следующие: возраст ≥ 75 лет, женский пол, черная раса, низкая масса тела (< 65 кг у женщин и < 80 кг у мужчин), наличие в анамнезе перенесенных нарушений мозгового кровотока, систолическое АД > 160 мм рт.ст. и использование тканевого активатора плазминогена, а не другого тромболитика [21].

Оценивая эффект возраста больных, включенных в GUSTO-I, White HD, et al. нашли, что у больных > 85 лет наибольшее уменьшение смертности происходит при использовании стрептокиназы, а не альтеплазы. Однако из-за малого числа пациентов > 85 лет, включенных в трайл ($< 1\%$ от всей группы), эти авторы отмечают, что делать выводы по фибринспецифичному тромболитику у пациентов такого возраста надо осторожно.

Таким образом, учитывая, что у пациентов старческого возраста повышен риск развития внутричерепных кровотечений, с точки зрения безопасности предпочтительным препаратом представляется стрептокиназа как реже вызывающая это осложнение, а не тканевой активатор плазминогена. Еще сильнее уменьшить риск кровотечений у пациентов старческого возраста можно путем уменьшения дозы стрептокиназы до 750 тыс ЕД без снижения эффективности тромболизиса [21]. Но это преимущество стрептокиназы никак не отражено в современных клинических рекомендациях.

Исследование STREAM — последнее из подобных по сравнению первичного ЧКВ и фармакоинвазивной реперфузии. Доля пациентов ≥ 75 лет в этом исследовании составила 13%. При начале набора больных со STEMI в исследование STREAM была отмечена неприемлемо высокая частота развития внутричерепных кровотечений — 8,1% — у больных ≥ 75 лет после проведения ТЛТ стандартной дозой тенектеплазы. После изменения протокола исследования и уменьшения дозы тенектеплазы в 2 раза у этой категории больных новых случаев внутричерепных кровотечений не наблюдалось [14]. При этом эффективность тромболизиса после снижения дозы не уменьшилась. Частота коронарной реперфузии (снижение ST $\geq 50\%$ в информативных отведениях) до и после изменения протокола и снижения дозы была сопоставимой: 63,2% и 56,0%, соответственно. Различий в комбинированной конечной точке (30-дневная летальность+кардиогенный шок+застойная сердечная недостаточность+реИМ) также не было: 31,0% против 24,7% до и после снижения дозы, соответственно [22].

Таким образом, уменьшение дозы тенектеплазы у пациентов старческого возраста представляется обо-

снованным подходом с целью уменьшения риска внутричерепных кровотечений. Но такой подход к дозировке тенектеплазы пока не нашел своего отражения в рекомендациях или инструкции к препарату.

Практически всегда фатальным является разрыв свободной стенки миокарда как осложнение ОИМ. Существует прямая связь между возрастом пациентов и риском этого осложнения: отношение шансов возникновения разрыва у больных старше 75 лет по отношению к больным моложе 75 лет равно 2,9 [23]. По данным разных авторов, риск разрыва миокарда после ТЛТ повышен у больных старше 70 лет и у женщин и частота этого осложнения составляет от 0,5 до 2% [3]. Среди 706 пациентов ≥ 75 лет, включенных в исследование PRIMM75, тромболизис оказался значимым предиктором разрыва свободной стенки левого желудочка с 3-кратным увеличением этого осложнения в первые 48 часов лечения по сравнению с пациентами без тромболизиса [24]. Частота разрывов миокарда в группах ТЛТ, первичного ЧКВ и без реперфузионных мероприятий составила 17,1, 4,9 и 7,9%, соответственно, ($p < 0,0001$). При анализе надо учитывать, что это был регистр и исходные клинико-анамнестические данные больных между этими группами различались. В группе очень старых пациентов ≥ 89 лет, получивших ТЛТ, летальность составила 44%, в основном в результате разрыва [25]. Таким образом, увеличение частоты разрывов миокарда уменьшает пользу ТЛТ при ОИМ у больных старческого возраста.

В то же время в литературе встречаются и противоположные взгляды, что ТЛТ, особенно ранняя, способна предупредить разрыв миокарда за счет уменьшения площади острого некроза, а также, что ТЛТ, возможно, ускоряет, но не увеличивает количество разрывов миокарда [21].

Несмотря на риск развития этих осложнений у больных старческого возраста, риск неблагоприятного исхода без проведения ТЛТ также остается высоким. Поэтому необходимо взвешивать соотношение этих рисков [19]. В текущих клинических рекомендациях по лечению больных STEMI отмечено, что у пациентов ≥ 75 лет установлена польза тромболизиса в снижении смертности [9]. Никаких особенностей выбора тромболитиков и их дозировок в этой группе пациентов не предлагается. В отношении сопутствующей противотромботической терапии рекомендуется не использовать при ТЛТ нагрузочную дозу клопидогреля, т.е. начинать терапию с 75 мг; кроме этого, не рекомендуется вводить первый болюс эноксапарина, а плановую дозу необходимо уменьшить до 0,75 мг/кг дважды в день у пациентов > 75 лет.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ПЧКВ)

В ряде исследований, проведенных в 90-х годах и метаанализах последних, было доказано преимуще-

ство ПЧКВ перед ТЛТ при их прямом сравнении, в том числе и у пациентов старческого возраста, в основном за счет уменьшения рецидивов ишемии и реИМ [3].

Аналогичные результаты получены в более поздних исследованиях, уже на фоне современной противотромботической терапии. В многоцентровое исследование TRIANA включили 226 больных ОИМпST ≥ 75 лет в первые 6 часов заболевания, которые были рандомизированы на ПЧКВ и ТЛТ. В течение 30 дней наблюдения различий в показателях летальности, частоты реИМ и инсультов между группами не обнаружено, но в группе ПЧКВ статистически значимо реже развивалась повторная ишемия миокарда [26]. В относительно недавнем итальянском наблюдательном исследовании анализировались результаты ПЧКВ у больных ≥ 90 лет [27]. Госпитальная летальность у этих больных составила 19%. Предикторами 6-месячной летальности были кардиогенный шок и степень достигнутого коронарного кровотока по шкале TIMI, а также отмечена польза использования абциксимаба. Авторы делают общий вывод, что у отобранных пациентов ПЧКВ приносит пользу.

Исследователи из Испании проанализировали изменения в лечении и исходах заболевания у пациентов ОИМпST ≥ 75 лет с 1988 по 2008 гг. Обнаружено, что за этот период значительно увеличилась частота применения аспирина, β -блокаторов, ингибиторов АПФ, а также проведения ПЧКВ. Использование этого метода реперфузии привело к значимому уменьшению 30-дневной, 1-годовой и 5-тилетней смертности, тогда как у больных с ТЛТ такого снижения не отмечено [28]. Аналогичные результаты в отношении ПЧКВ получили и польские кардиологи в таком же по дизайну исследовании [29]. Шведский регистр SCAAR показал незначительное улучшение 1-годового прогноза у больных ≥ 80 лет с ПЧКВ по сравнению с 10-летней давностью, но при этом отмечено и улучшение приема антитромботических препаратов [30]. Еще один испанский регистр при анализе больных ≥ 85 лет показал пользу реперфузионных мероприятий — ПЧКВ или ТЛТ — в уменьшении летальности перед консервативной терапией, но различий между методами реперфузии не обнаружено [31].

Но существуют и противоположные данные по сравнительной эффективности ПЧКВ и ТЛТ в регистрах. При анализе пациентов ОИМпST ≥ 75 лет во французском регистре инфаркта миокарда FAST-MI 6-месячная летальность составила: в группе ПЧКВ — 17,8%, догоспитального тромболизиса — 13%, госпитального тромболизиса — 23,3% и в группе без реперфузии — 30,2% [32]. Канадские исследователи по данным регионального регистра оценили коронарную реперфузию у 3588 больных ОИМпST ≥ 75 в 2006–2011 гг. Госпитальная летальность в группах ПЧКВ, ТЛТ и без реперфузии составила 13,3%, 9,4% и 19,7%, соответственно [17]. Таким образом, эти данные указывают на преимуще-

ство догоспитального тромболизиса перед ПЧКВ у больных старческого возраста.

Американские кардиологи в штате Массачусетс проанализировали изменения в приверженности к выполнению рекомендаций и исходах заболевания у больных ОИМ ≥ 85 лет в период с 1997 по 2007 гг. [33]. Обнаружено, что в анализируемый период времени у этих наиболее старых больных увеличилась приверженность к приему аспирина, β -блокаторов, ингибиторов АПФ и статинов. При этом частота ЧКВ увеличилась с $< 1\%$ в 1997 г до 14,6% в 2007 г, а частота применения тромболизиса уменьшилась с 10,3% до 0%. Все это привело к увеличению 90-дневной выживаемости: 69,1% против 59,8%. Авторы делают вывод, что улучшение выживаемости обусловлено в основном улучшением медикаментозной терапии и в меньшей степени — выполнением ЧКВ.

Таким образом, при существовании разных результатов сравнения, большинство исследований, особенно рандомизированные, а не регистровые, показывают преимущество ПЧКВ перед ТЛТ у больных старческого возраста, так же, как и у более молодых пациентов. Это преимущество обусловлено более полным открытием коронарных артерий, что снижает риск повторных ишемических событий, и более низким риском развития геморрагических осложнений. В клинических рекомендациях по лечению больных STEMI алгоритм выбора между ПЧКВ и ТЛТ больных ≥ 75 лет никак не выделяет, т.е. эти рекомендации относятся ко всем пациентам, независимо от возраста [9].

ЧКВ после тромболизиса

Рекомендации по спасительному ЧКВ после неэффективного тромболизиса основаны на 8 исследованиях и их метаанализе [34], в котором показано, что выполнение спасительного ЧКВ у больных, у которых отсутствуют косвенные признаки коронарной реперфузии после ТЛТ, ассоциируется с улучшением исхода заболевания в виде уменьшения риска развития острой сердечной недостаточности и реИМ, а также достоверным снижением общей смертности, хотя при этом увеличивается риск инсультов и малых кровотечений. В самом большом исследовании из этого метаанализа — REACT — из 427 рандомизированных пациентов 105 были ≥ 75 лет. При отдельном анализе этих пациентов обнаружено, что и среди них спасительное ЧКВ является более предпочтительным по сравнению с повторным тромболизисом или медикаментозной терапией [35]. Поэтому в клинических рекомендациях и по лечению ОИМ и по реваскуляризации целесообразность проведения спасительного ЧКВ (рекомендация IA) относится ко всем пациентам независимо от возраста [36].

Проведение раннего рутинного ЧКВ через 3–24 часа после успешного тромболизиса также рекомендуется всем больным независимо от возраста [36]. Эта рекомендация основана на 8 исследованиях и их

метаанализах [37, 38], согласно которым рутинное выполнение ЧКВ в эти сроки по сравнению со “стандартным” лечением с выборочным проведением этого вмешательства, ассоциируется с уменьшением частоты реИМ и комбинации реИМ+смерть в течение 6-12 месяцев. При сравнении исходной тяжести пациентов установлено, что чем выше риск неблагоприятного исхода заболевания, тем больше польза от проведения ЧКВ в эти сроки заболевания [37].

Одним из этих включенных в метаанализы исследований является TRANSFER-AMI, в котором 1059 пациентов, поступившие в “неинвазивный” центр и получившие ТЛТ, рандомизировались или на экстренный перевод в “инвазивный” центр и проведение раннего ЧКВ, или на продолжение медикаментозной терапии и перевод на ЧКВ только при наличии соответствующих клинических показаний [39]. В первой группе раннего рутинного ЧКВ эту процедуру выполнили у 84,9% пациентов в среднем через 3,2 часа после рандомизации; во второй группе ЧКВ выполнили тоже у большинства больных — у 67,4% — в среднем через 21,9 часа после рандомизации. Обнаружено, что раннее рутинное выполнение ЧКВ обеспечивает уменьшение комбинированной конечной точки (смерть+реИМ+реишемия+усиление сердечной недостаточности и кардиогенного шока): 11% против 17,2% ($p=0,004$).

Но для пациентов ≥ 75 лет результат не так однозначен. В дополнительном анализе этого исследования больные были разделены по шкале GRACE в зависимости от риска летального исхода на момент госпитализации [40]. Группу низкого/умеренного риска составили больные с риском $<5\%$, высокого риска — $\geq 5\%$. Оказалось, что если в группе низкого/умеренного риска фармакоинвазивная стратегия реперфузии уменьшила частоту комбинированной конечной точки (2,9% против 8,1%, $p<0,001$), то в группе высокого риска рутинное выполнение ЧКВ после тромболитизиса ухудшило результаты — 27,8% против 13,8% ($p=0,025$), и такое различие сохранялось в течение 1 года. Одним из главных критериев в шкале GRACE является возраст. В группе низкого/умеренного риска средний возраст составил 55 лет, а в группе высокого риска — 75 лет. Исходя из такого результата, представляется, что у пациентов старшей возрастной группы проведение рутинного ЧКВ после тромболитизиса, особенно с признаками коронарной реперфузии, может быть неоправданным.

Для выяснения этого вопроса группа исследователей НИИ кардиологии (г. Томск) провели ретроспективный анализ историй болезней пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками коронарной реперфузии после ТЛТ. Критерием исключения был летальный исход в течение первых суток после ТЛТ. Обнаружено, что только 31% из них направляется на рутинную коронарную ангиографию в течение первых 24 часов

после ТЛТ. Неожданной находкой было то, что, несмотря на наличие косвенных признаков коронарной реперфузии, по данным ангиографии, в 56,7% случаев коронарный кровоток в инфаркт-связанной коронарной артерии отсутствовал (кровоток TIMI 0-1). После проведения ангиографии только в 70% случаев удалось выполнить ЧКВ. Различий по частоте конечных точек — реИМ и летальность — за госпитальный период между пациентами, которых направили на рутинное ЧКВ и которым продолжили консервативную терапию, не обнаружено. Был сделан вывод, что проведение инвазивной процедуры у этих больных является относительно безопасной процедурой, но приносит ли последняя пользу, нужны еще дополнительные доказательства [41].

Согласно текущим клиническим рекомендациям, раннее рутинное ЧКВ через 3-24 часа после тромболитизиса с косвенными признаками коронарной реперфузии целесообразно проводить всем больным, независимо от возраста, учитывая только противопоказания [9].

Заключение

Таким образом, исходя из результатов проанализированных литературных источников, представляется, что теория открытой коронарной артерии (Braunwald E.), согласно которой основная задача у пациентов с ОИМ-пСТ — это экстренная коронарная реперфузия, является справедливой не только в среднем для всей популяции больных, но и для подгруппы пациентов ≥ 75 лет. Преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ у пациентов старческого возраста показано в рандомизированных исследованиях, но не подтверждается данными регистров. Высокая частота коморбидности у пациентов старческого возраста является причиной и недостаточного их представительства в соответствующих исследованиях, и значительно более редкого выполнения реперфузионных мероприятий в реальной клинической практике. Поэтому существует необходимость дальнейшего проведения и рандомизированных, и регистровых исследований по уточнению показаний и противопоказаний для реперфузионных мероприятий у пациентов с ОИМ-пСТ старческого возраста. Особенно это относится к выполнению раннего рутинного ЧКВ у стабильных пациентов после тромболитической терапии с полученными косвенными признаками коронарной реперфузии. У этих пациентов теория “открытой коронарной артерии” уже “сработала” и дальнейшая тактика лечения менее обоснована. В отличие от более молодых, у этих больных значительно реже удается провести стентирование коронарной артерии, а также отдаленный прогноз у них определяется не только, а, может быть, и не столько поражением инфаркт-связанной коронарной артерии, сколько многососудистым поражением, сопутствующей патологией и степенью приверженности терапии к вторичной профилактике.

Литература

- Garganeva AA, Okrugin SA, Borel KN, et al. The demographic situation influence on epidemiology of acute coronary pathology in urban population of the West-Siberian region. *Russ J Cardiol* 2014; 11 (115): 62-6. Russian (Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., и др. Влияние демографической ситуации на эпидемиологию острой коронарной патологии в городской популяции Западно-Сибирского региона. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 11(115): 62-6).
- Hafiz AM, Jan MF, Mori N, et al. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2011; 24: 357-65.
- Carro A, Kaski JC. Myocardial Infarction in the Elderly. *Aging Dis*. 2011; 2(2): 116-37.
- Rittger H, et al. Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: A possible cause for delayed treatment in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2011; 149(1): 63-7.
- Sgarbossa EB, Wagner G. In: *Electrocardiography*. Textbook of Cardiovascular Medicine. 3rd ed. Topol E. J. editor. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007: 978-1011.
- Saczynski JS, Yarbzebski J, Lessard D, et al. Trends in prehospital delay in patients with acute myocardial infarction (from the Worcester Heart Attack Study) *Am J Cardiol*. 2008; 102(12): 1589-94.
- Walkiewicz M, Króczyńska D, Kuchta U, et al. Acute coronary syndrome — how to reduce the time from the onset of chest pain to treatment? *Kardiologia Pol*. 2008 Nov; 66(11): 1163-70.
- Gui-yan Yi, Xing-guang Zhang, Jian Zhang, et al. Factors related to the use of reperfusion strategies in elderly patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9: 111.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569-619.
- Konrat C, Boutron I, Trinquart L, et al. Underrepresentation of Elderly People in Randomised Controlled Trials. The Example of Trials of 4 Widely Prescribed Drugs. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e33559.
- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2570-89.
- Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y, et al. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 506-11.
- Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2705-18.
- Sulimov VA. Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The STREAM trial (Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(6): 640-9. Russian (Сулимов В.А. Тромболизис или чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 6(9): 640-9).
- GRACE Investigators Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001; 141: 190-9.
- Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1479-87.
- Toleva O, Ibrahim Q, Brass N, et al. Treatment choices in elderly patients with ST: elevation myocardial infarction — insights from the Vital Heart Response registry. *Open Heart* 2015; 2: doi:10.1136/openhrt-2014-000235 <http://openheart.bmj.com/content/2/1/e000235.full>
- Altarev SS, Barbarash OL, Pomeskhina SA, et al. The reasons of renunciation of reperfusion therapy performing in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *Cardiologia* 2012; 6: 4-9. Russian (Алтарев С.С., Барбараш О.Л., Помешкина С.А. и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2012; 6: 4-9).
- White H. Thrombolytic therapy in the elderly: weighing up the risks and benefits. *Lancet*. 2000; 356: 2028-30.
- Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke*. 2000; 31(8): 1802-11.
- Markov VA, Vyshlov EV. Thrombolytic therapy at myocardial infarction. *Tomsk. STT*. 147p. Russian (Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. *Томск. STT* 2011. 147с).
- Armstrong PW, Zheng Yi, Westerhout CM. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STRategic Reperfusion Early after Myocardial infarction trial. *American Heart Journal*. 2015; 6 (169): 890-8.
- Zeltyn-Abramov EM, Radzevich AE. External myocardial rupture in acute phase of myocardial infarction: clinical and instrumental predictors. *Russ J Cardiol* 2010; 2 (82): 10-3. Russian (Зелтын-Абрамов Е.М., Радзевич А.Э. Наружные разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: клинко-инструментальные предикторы. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2 (82): 10-3).
- Bueno H, Martínez-Sellés M, Pérez-David E, et al. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005; 26(17): 1705-11.
- Martinez-Selles M, Datino T, Bueno H. Influence of reperfusion therapy on prognosis in patients aged ≥89 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1232-4.
- Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011 Jan; 32(1): 51-60.
- Danzi GB, Centola M, Pomidossi GA, et al. Usefulness of primary angioplasty in nonagenarians with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010; 106(6): 770-3.
- Viana-Tejedor A, Loughlin G, Fernández-Avilés F, et al. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015; 4: 5: 461-7.
- Polewczuk A, Janion M, Gašior M, et al. Benefits from revascularisation therapy in the elderly with acute myocardial infarction. Comparative analysis of patients hospitalized in 1992–1996 and in 2005–2006. *Kardiologia Polska*. 2010; 68 (8): 873-81.
- Velders M, James SK, Libungan B, et al. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am Heart J* 2014; 5(167): 666-73.
- Renilla A, Barreiro M, Díaz E. Impact of reperfusion strategy on outcomes in very elderly patients with acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiologica* 2014; 62(6): 473-9.
- Boudou N, Bataille V, Simon T, et al. P633: Six-month clinical outcome of elderly patients with STElevation MI according to reperfusion: data from the French FAST-MI registry *European Heart Journal*. 2007. 28 (Abstract Supplement), 88.
- Tjia J, Allison J, Saczynski JS, et al. Encouraging trends in acute myocardial infarction survival in the oldest old. *Am J Med*. 2013; 126(9): 798-804.
- Wijesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 422-30.
- Alp NJ, Gershlick AH, Carver A, et al. Rescue angioplasty for failed thrombolysis in older patients: insights from the REACT trial. *Int J Cardiol*. 2008; 125: 254-7.
- ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014. 35, 2541-619.
- Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 2156-69.
- D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG. et al. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011; 32: 972-82.
- Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *NEJM*. 2000; 26(360): 2705-18.
- Yan AT, Yan RT, Cantor WJ, et al. for the TRANSFER-AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Eur Heart J*. 2011; 32 (16): 1994-2002.
- Vyshlov EV, Avetisyan VY, Krylov AL, et al. The results of delayed PCI after successful thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2015; 41: 16-21. Russian (Вышлов Е.В., Аветисян В.Ю., Крылов А.Л. и др. Результаты отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после тромболитической терапии с косвенными признаками эффективности у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2015; 41: 16-21).

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ И ПРЕИМУЩЕСТВА ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЕГО ВЛИЯНИЕМ НА МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА

Лопатин Ю. М.¹, Розано Джузеппе М. К.^{2,3}, Фрагассо Габриэль⁴, Лопашчук Гари Д.⁵, Сеферович Петар М.⁶, Гоудак Луис Хенрик В.⁷, Винереану Драгос⁸, Хамид Магди Абдель⁹, Журден Патрик¹⁰, Пониковский Петр¹¹

Сердечная недостаточность (СН) — системный и мультиорганный синдром, одним из фундаментальных механизмов развития которого является метаболическая недостаточность. Нарушения метаболизма в сердце при СН активируют другие процессы, что еще больше усугубляет прогрессирование этого заболевания.

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что коррективная энергетического метаболизма в сердце путем уменьшения окисления жирных кислот (ЖК) и/или увеличения окисления глюкозы представляет собой перспективный подход в лечении пациентов с СН. Клинические исследования показали, что добавление триметазида к стандартной медикаментозной терапии улучшает симптомы, функцию сердца и прогноз у пациентов с СН, не оказывая при этом отрицательного влияния на гемодинамику.

В настоящем обзоре основное внимание уделяется обоснованию и клиническим преимуществам применения триметазида, обусловленным влиянием препарата на метаболизм миокарда при СН, а также отмечается высокая степень готовности данного препарата к включению во все основные рекомендации, касающиеся СН.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-70-79>

Ключевые слова: сердечная недостаточность, энергетический метаболизм в сердце, триметазидин.

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Кардиологический центр, Волгоград, Россия; ²Научный институт Сан-Рафаэль (IRCCS), Рим, Италия; ³Институт сердечно-сосудистых и клеточных наук, Лондонский университет Св. Георгия, Лондон, Великобритания; ⁴Отдел сердечной недостаточности, Научный институт Сан-Рафаэль, Милан, Италия; ⁵Медицинский

исследовательский центр Наследие, Университет Альберты, Эдмонтон, Альберта, Канада; ⁶Медицинский факультет, Белградский университет, Отделение кардиологии, Университетский медицинский центр, Белград, Сербия; ⁷Институт сердца InCor, Медицинский факультет Университета Сан-Паоло, Сан-Паоло, Бразилия; ⁸Университет медицины и фармации Карола Давила, Университетская и скоромощная больница, Бухарест, Румыния; ⁹Каирский университет, Каир, Египет; ¹⁰Отдел сердечной недостаточности, Клинический госпиталь Дюбуа, Понтуаз, Франция; ¹¹Медицинский университет, Военный клинический госпиталь, Вроцлав, Польша.

*Все авторы статьи несут ответственность за все аспекты надежности и отсутствия ошибок в представленных данных и их обсуждаемой интерпретации.

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

СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, АТФ — аденозинтрифосфат, КФ — креатинфосфат, ЖК — жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек, КФ/АТФ — отношение креатинфосфат/аденозинтрифосфат, СЖК — свободные жирные кислоты, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association), РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, BNP — натрийуретический пептид В-типа, ESC — Европейское общество кардиологов.

Адаптированный перевод оригинальной статьи, опубликованной в International Journal of Cardiology 203 (2016) 909–915. Информация об оригинальной статье (Получена 21 сентября 2015г. Получена после рецензии 4 ноября 2015г. Принята к печати 6 ноября 2015г. Доступна онлайн с 7 ноября 2015г.).

RATIONALE FOR APPLICATION, AND BENEFITS OF TRIMETAZIDINE IN HEART FAILURE BY ITS INFLUENCE ON MYOCARDIUM METABOLISM

Lopatin Yu. M.¹, Rosano Giuseppe M. K.^{2,3}, Fragasso Gabriel⁴, Lopashchuk Gari D.⁵, Seferovich Petar M.⁶, Goudac Louis Henrique V.⁷, Vinereanu Dragos⁸, Hamid Magdi Abdel⁹, Jourdain Patric¹⁰, Ponikovsky Petr¹¹

Heart failure (HF) is systemic and multiple organ syndrome, with metabolic insufficiency as one of its main causes. Heart metabolism disorders in HF activate other processes that further worsens progression of the disease.

Recent data shows that correction of energy metabolism in the heart by suppression of fatty acids (FA) oxidation and/or increase of glucose oxidation is one of promising approaches in HF patient's treatment. Clinical studies showed that addition of trimetazidine to standard medication therapy improves symptoms, cardiac function and prognosis in HF patients, not influencing negatively hemodynamics.

The review is focused on rationale for and clinical benefits of trimetazidine application according to its influence on myocardial metabolism in HF. Also a very high level of preparedness of the drug to inclusion into main guidelines on HF is pointed on.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-70-79>

Key words: heart failure, energetic metabolism of the heart, trimetazidine.

¹Volgograd State Medical University, Cardiological Center, Volgograd, Russia; ²Scientific Institute San-Rafael (IRCCS), Rome, Italy; ³Institute of Cardiovascular and Cell Sciences, London St. George University, London, Great Britain; ⁴Department of Heart Failure, Scientific Institute San-Rafael, Milano, Italy; ⁵Medical Research Center "Heritage", Alberta University, Edmonton, Alberta, Canada; ⁶Medical Faculty of Belgrade University, Cardiology Department, University Medical Center, Belgrad, Serbia; ⁷Institute of Heart InCor, Medical Faculty of San-Paolo University, San-Paolo, Brasil; ⁸University of Medicine and Pharmacy of Carol Davila, University and Emergency Clinic, Bucharest, Romania; ⁹Cairo University, Cairo, Egypt; ¹⁰Department of Heart Failure, Clinical Hospital Dubois, Pontoise, France; ¹¹Medical University, Military Clinical Hospital, Wroclaw, Poland.

Несмотря на достижения в лечении сердечной недостаточности (СН), данное заболевание все еще остается высокостратным и смертельным состоянием, для лечения которого требуются огромные

человеческие и экономические ресурсы [1, 2]. СН — сложный синдром, имеющий ряд характерных признаков, в числе которых нарушение структуры и функции миокарда, а также нейрогормональная

активация. В связи с этим фармакологическое лечение СН направлено на подавление нейрогормональной активации, устранение избытка жидкости в тканях, коррекцию гемодинамики и оптимизацию частоты сердечных сокращений (ЧСС) [3]. Тем не менее, растущее понимание важной роли других механизмов в патогенезе СН, таких как активация воспаления и нарушение метаболизма, обусловили поиск новых терапевтических подходов в дополнение к лечению, рекомендуемому в руководствах.

К настоящему времени выявлено множество нарушений метаболизма в миокарде при СН. Установлено также, что помимо метаболической недостаточности миокарда, определенный вклад как в основные симптомы (мышечная слабость, утомляемость, снижение переносимости физической нагрузки и одышка), так и в прогрессирование заболевания вносит нарушение системной (периферической) регуляции метаболизма [4]. В связи с этим, СН рассматривается как системный и мультиорганный синдром, в основе развития которого лежит метаболическая недостаточность. Недавно был описан феномен нарушения окислительного метаболизма в миокарде при СН, так называемое “метаболическое ремоделирование”, и было показано, что оно является частью более широкой и общей концепции ремоделирования, охватывающего гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические и воспалительные процессы, приводящие к изменениям в кардиомиоцитах, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов, а также в интерстициальных клетках и матриксе [5]. Данная концепция позволяет рассматривать к назначению препараты, направленно воздействующие на метаболизм в сердце, наряду с традиционными средствами для лечения СН.

Список новых препаратов, влияющих на метаболизм в сердце, постоянно растет, однако большинство из них пока не доступны для применения в клинической практике. Триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил] пиперазина дигидрохлорид) — антиишемический модулятор метаболизма, разрешенный к применению для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии более чем в 80 странах. В дополнение, накапливаются данные о том, что триметазидин уменьшает ишемическое и реперфузионное повреждение после процедур реваскуляризации миокарда [6-8], а также улучшает функцию сердца при СН [9-11]. В настоящее время в поисковой системе PubMed отображается более 100 публикаций, которые описывают экспериментальные или клинические исследования, подтверждающие благоприятные эффекты триметазидина при СН.

В данном обзоре обсуждаются обоснование и клинические преимущества применения триметазидина, обусловленные его влиянием на метаболизм миокарда при СН, а также уделяется внимание дополни-

тельным преимуществам, которые могут быть получены при добавлении этого препарата к стандартной терапии при СН.

Метаболические процессы в сердце в норме и при СН

В связи с непрерывной сократительной деятельностью сердце нуждается в очень большом количестве энергии. В норме, приблизительно 95% этой энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ) сердце получает в процессе окисления глюкозы (окислительного фосфорилирования) в митохондриях, тогда как остальные 5% образуются в процессе анаэробного гликолиза (рис. 1А). Источником для выработки энергии при окислительном метаболизме в митохондриях в норме служит сбалансированное количество жирных кислот и углеводов (глюкоза и лактат) и, в меньшей степени, кетоновые тела и аминокислоты [12]. При СН в сердце происходят драматические нарушения энергетического метаболизма, которые вносят вклад в тяжесть сократительной дисфункции [12]. Сердце при недостаточности — это “двигатель без горючего” [13], о чем свидетельствует уменьшение уровней креатинфосфата (КФ) и АТФ в миокарде [14-16]. Нарушение целостности митохондрий и их функции при СН приводит к переключению с окислительного метаболизма в митохондриях к более активному захвату глюкозы и повышению уровня гликолиза [17-21]. Увеличение захвата глюкозы и активности гликолиза может происходить даже на фоне нарушения окисления глюкозы в митохондриях [22-26], что приводит к разобщению процессов гликолиза и окисления глюкозы [27-29]. Такое разобщение приводит к накоплению в клетках лактата и ионов водорода H^+ , что снижает эффективность работы сердца (рис. 1В) [12].

В сердце существуют жесткая обратно пропорциональная зависимость между окислением жирных кислот (ЖК) и окислением глюкозы, в связи с чем повышение активности окисления ЖК сопровождается снижением активности окисления глюкозы, и наоборот [12, 17]. Хотя в целом окислительный метаболизм в митохондриях при СН нарушен, уменьшение активности окисления глюкозы приводит к более драматическим последствиям, чем изменения активности окисления ЖК [24-26]. В связи с этим, количество АТФ, образуемого при окислении ЖК в митохондриях, больше, количества АТФ, образуемого при окислении глюкозы. Это приводит к менее эффективной работе сердца, поскольку: 1) при окислении ЖК, по сравнению с окислением глюкозы, требуется больше кислорода в расчете на то же количество произведенного АТФ; 2) низкий уровень окисления глюкозы связан с увеличением уровней лактата и ионов H^+ в сердце [12]. Как следствие, один из подходов к улучшению эффективности работы сердца при СН заключается в стимуляции окисления глюкозы и, соответственно, в обес-

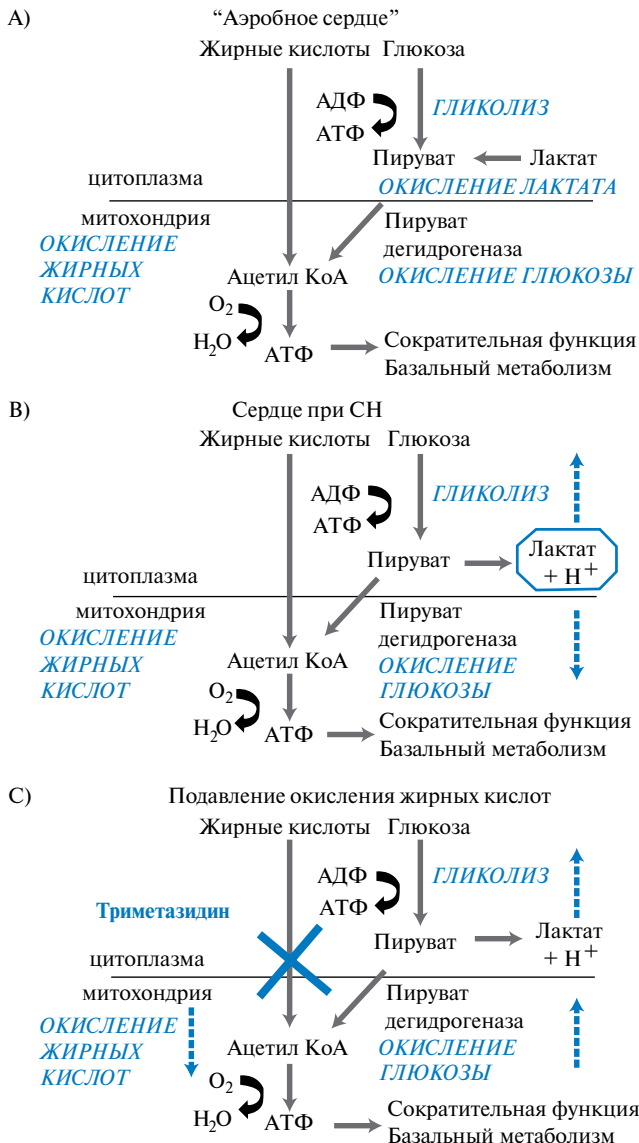


Рис. 1. Нарушения энергетического метаболизма субстратов в митохондриях при СН.

печении лучшего сопряжения между гликолизом и окислением глюкозы [27-29]. Это может достигаться путем подавления окисления ЖК или путем прямого усиления окисления глюкозы. Механизм подавления окисления ЖК для обеспечения окисления глюкозы основывается на цикле Рэндала [30]. Ацетил-КоА, образовавшийся в результате окисления ЖК, подавляет скорость-лимитирующий фермент окисления глюкозы, пируватдегидрогеназу, что приводит к снижению активности окисления глюкозы. Как результат, подавление окисления ЖК повышает активность окисления глюкозы. Скорость окисления ЖК можно регулировать путем: 1) снижения поступления ЖК в сердце; 2) подавления захвата ЖК миокардом; 3) подавления окисления ЖК в миокарде; и 4) прямого подавления β-окисления ЖК в митохондриях [31-41]. Все эти

сценарии приводят к уменьшению окисления ЖК, следствием чего является увеличение окисления глюкозы (рис. 1С). Эти подходы также сопровождаются повышением эффективности работы сердца, что может приводить к улучшению сократительной функции сердца при СН [12].

В здоровом сердце ЖК, глюкоза и лактат служат первичными энергетическими субстратами для выработки АТФ в процессах гликолиза, а также митохондриального окисления ЖК, глюкозы и лактата (рис. 1А). В сердце при недостаточности, уменьшение окисления глюкозы приводит к дефициту энергии, что сопровождается увеличением активности гликолиза (рис. 1В). Это приводит к увеличению выработки лактата и протонов в процессе гликолиза и окисления глюкозы, что может обусловить снижение эффективности работы сердца. Подавление окисления ЖК (например, с помощью триметазидина) приводит к увеличению окисления глюкозы и меньшей выработке как лактата, так и протонов (рис. 1С). Это позволяет улучшить эффективность сердечной деятельности и, в конечном счете, улучшает функцию сердца.

Механизмы действия триметазидина при СН

Триметазидин — парциальный (частичный) ингибитор окисления жирных кислот, который подавляет 3-кетоацил-КоА-тиолазу, один из ферментов β-окисления ЖК [39-40]. В результате увеличивается активность окисления глюкозы [39-40]. У мышей с гипертрофией миокарда, вызванной перегрузкой давлением, триметазидин уменьшает активность гликолиза, стимулирует окисление глюкозы и улучшает пост-ишемическое восстановление [41]. Благоприятное действие триметазидина на функцию левого желудочка (ЛЖ) было приписано сохранению внутриклеточных уровней высокоэнергетического фосфата в миокарде. Влияние триметазидина на отношение креатинфосфат/аденозинтрифосфат (КФ/АТФ) в ЛЖ у пациентов с СН было подтверждено в исследовании Фрагассо и др. (Fragasso, et al.) [42]. В этом исследовании среднее отношение КФ/АТФ в сердце на фоне приема триметазидина увеличилось на 33%. Наблюдаемое увеличение отношения КФ/АТФ, вызванное триметазидином, указывает на то, что данный препарат может быть способным обеспечивать поддержание даже более высоких уровней высокоэнергетического фосфата. В дополнение к большей выработке высокоэнергетического фосфата триметазидин улучшает эндотелиальную функцию, уменьшает перегрузку клеток кальцием и вызванное свободными радикалами повреждение, а также подавляет апоптоз клеток и фиброз сердца [43-47].

У пациентов с СН лечение триметазидином ассоциируется с уменьшением расхода энергии в покое на уровне всего организма. Известно, что скорость расходования энергии связана с повышенным окис-

Таблица 1

Результаты клинических исследований триметазидина у пациентов с систолической СН

Исследование	Дизайн исследования	Число пациентов	Период наблюдения	Улучшение средней ФЛЖ	Другие конечные точки
Brottier, et al. [50]	Двойное слепое, плацебо контролируемое	20	6 месяцев	9,3% ($p<0,018$)	Уменьшение одышки
Fragasso, et al. [53]	Двойное слепое, плацебо контролируемое, перекрестное	16	а) 15 дней б) 6 месяцев	а) 5,9% ($p<0,001$) б) 8,5% ($p<0,001$)	Улучшение конечно-систолических и конечно-диастолических диаметров и объемов ЛЖ
Rosano, et al. [55]	Двойное слепое, плацебо контролируемое	32	6 месяцев	5,4% ($p<0,05$)	Улучшение конечно-диастолических диаметров, индекса подвижности стенки и отношения Е/А
Vitale, et al. [56]	Двойное слепое, плацебо контролируемое	47	6 месяцев	7,4% ($p<0,0001$)	Улучшение конечно-систолических и конечно-диастолических диаметров и объемов ЛЖ, индекса подвижности стенки, класса по NYHA и качества жизни
Di Napoli, et al. [9]	Открытое, по сравнению с применением только стандартной терапии	61	а) 6 месяцев б) 12 месяцев с) 18 месяцев	а) 2% ($p<0,001$) б) 10% ($p<0,001$) с) 11% ($p<0,001$)	Улучшение класса по NYHA, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов
Fragasso, et al. [49]	Двойное слепое, плацебо контролируемое, перекрестное	12	3 месяца	5% ($p=0,003$)	Улучшение отношение КФ/АТФ, класса по NYHA и по системе метаболических эквивалентов
Fragasso, et al. [10]	Открытое, по сравнению с применением только стандартной терапии	55	13 ± 3 месяца	7% ($p=0,002$)	Улучшение класса по NYHA и конечно-систолического объема
Sisakian, et al. [57]	Открытое, по сравнению с применением только стандартной терапии	82	3 месяца	3,5% ($p=0,05$)	Улучшение переносимости физической нагрузки при тесте с 6-минутной ходьбой

Сокращения: NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association), отношение Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (ранней и поздней диастолических волн по скорости на митральном клапане), КФ/АТФ — отношение креатинфосфат/аденозинтрифосфат.

лением свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке, при этом как расход энергии, так и окисление СЖК в сыворотке обратно коррелируют с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и положительно коррелируют с концентрациями гормона роста, адреналина и норадреналина [48]. Было показано, что лечение триметазидином в течение 3 месяцев при добавлении к стандартной терапии снизило энергетические затраты всего организма в покое, что сопровождалось улучшением функционального класса СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association; NYHA), качества жизни и функции ЛЖ у пациентов с систолической СН, независимо от ее этиологии и статуса диабета [49]. Выявление того, что благоприятное действие триметазидина на функцию ЛЖ происходит одновременно со снижением уровня энергетических затрат всего организма в покое, указывает на возможность того, что влияние триметазидина может также опосредоваться через уменьшение метаболической потребности на уровне периферических тканей, в виде так называемой центральной (сердечной) разгрузки. Таким образом, уменьшение энергетических затрат на уровне всего организма может быть одним из главных механизмов, посредством которого три-

метазидин способен улучшать симптомы и функцию ЛЖ у пациентов с СН.

Клинические преимущества триметазидина при СН

Небольшие рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали эффективность триметазидина в улучшении функционального класса СН по классификации NYHA, переносимости физической нагрузки, качества жизни, ФВЛЖ и сердечных объемов у пациентов с систолической хронической СН [9, 10, 50–57]. В таблице 1 обобщены характеристики и основные результаты главных клинических исследований триметазидина у пациентов с систолической СН.

Brottier, et al. были первыми, кто оценил значение долгосрочного лечения триметазидином у 20 пациентов с тяжелой ишемической кардиомиопатией (класс III–IV по NYHA), которые уже получали стандартное лечение [50]. Все пациенты в группе триметазидина, по сравнению с пациентами в группе плацебо, в конце 6-месячного периода наблюдения сообщили о клиническом улучшении симптомов, при этом одновременно было выявлено увеличение ФВЛЖ на 9,3%. Все последующие исследования у пациентов с систолической СН привели к похожим результатам. Вместе с тем, было продемонстрировано, что в дополнение

к увеличению ФВЛЖ [9, 10, 49, 53, 55-57], триметазидин улучшает регионарную функцию ЛЖ [55, 56] и диастолическую функцию ЛЖ [55]. Более того, улучшение функции ЛЖ и процессы ремоделирования у пациентов с СН, получавших триметазидин, наблюдались одновременно со снижением уровня воспалительного ответа в плазме, концентраций натрийуретических пептидов и сердечных тропонинов [9, 10, 58], а также восстановлением эндотелий-зависимой релаксации магистральных артерий [59].

Следует подчеркнуть, что наблюдаемое улучшение функционального класса СН по NYHA и ФВЛЖ у пациентов с СН, получавших триметазидин, также можно интерпретировать как подавление естественного течения СН, поскольку пациенты, получавшие только стандартную терапию, продемонстрировали постепенное улучшение функции сердца, которое было ожидаемым и подтверждает естественный, а не доброкачественный характер течения этого заболевания [10].

Большинство исследований, в которых изучали эффективность триметазидина при систолической СН, было проведено у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Вместе с тем, эффективность триметазидина у пациентов с СН неишемической этиологии изучали лишь в небольшом числе исследований [10, 11, 60]. Тем не менее, в этих исследованиях было показано, что триметазидин значительно улучшил функцию сердца и переносимость физической нагрузки у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией.

Эффективность триметазидина в профилактике сердечно-сосудистых событий и госпитализаций

Первое наблюдение о том, что триметазидин способен снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН, было сделано в одноцентровом, открытом, рандомизированном исследовании El-Kady, et al. [61]. В этом исследовании 200 пациентов с ишемической кардиомиопатией и многососудистой ИБС были рандомизированы в группы с приемом триметазидина или плацебо на фоне оптимальной медикаментозной терапии, включавшей β -адреноблокатор (у 69-75% пациентов) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (у 89-94% пациентов). Через 2 года наблюдения у пациентов в группе триметазидина было выявлено абсолютное увеличение ФВЛЖ на 8,3%, тогда как в группе контроля изменений этого показателя не было. Улучшение ФВЛЖ транслировалось клинически в лучшую выживаемость пациентов по завершении исследования, при этом живыми оставались 92% пациентов, получавших триметазидин, по сравнению с 62% в группе контроля.

В другом исследовании Fragasso, et al. [10] рандомизировали 55 пациентов с СН неишемической или ишемической этиологии в открытом исследовании,

в группы со стандартной терапией с добавлением триметазидина, либо только со стандартной терапией; средний период наблюдения составил 13 месяцев. И вновь, лечение триметазидином достоверно увеличило ФВЛЖ на 7% ($p=0,002$), тогда как в группе контроля данный показатель достоверно уменьшился на 2% ($p=0,02$). Кроме того, у пациентов с СН, получавших только стандартное лечение, частота кумулятивных нежелательных сердечно-сосудистых событий (включая госпитализации по сердечным показаниям) была в 2 раза выше, чем у пациентов, рандомизированных в группу триметазидина.

Исследование Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine [62] было одноцентровым, открытым, рандомизированным исследованием, проведенным с целью изучения влияния триметазидина на общую смертность и частоту госпитализаций в связи с СН у 61 пациента с ишемической кардиомиопатией. Через 48 месяцев триметазидин достоверно уменьшил общую смертность (17% против 39% в группе контроля; $p=0,0047$), что привело к средней выживаемости 42 месяца в группе триметазидина, по сравнению со всего 29 месяцами в группе контроля. Также отмечалось достоверное снижение частоты госпитализаций, при этом средний период выживаемости с момента госпитализации составил 20,5 месяцев в группе триметазидина и 16 месяцев в группе контроля ($p=0,002$), при том, что в последней группе имела необходимость более частой коррекции медикаментозной терапии для исключения возобновления симптомов у пациентов.

Наконец, в недавно проведенном международном, многоцентровом, ретроспективном исследовании с участием более 600 пациентов было продемонстрировано, что у пациентов, получавших триметазидин в дополнение к стандартной терапии, отмечалось улучшение общей выживаемости на 11,3% ($p=0,015$) и отсутствия сердечно-сосудистой смерти на 8,5% ($p=0,050$) за 5 лет наблюдения, по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартное лечение. Частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами уменьшилась на 10,4% ($p<0,0005$), при этом одновременно наблюдалось увеличение периода жизни без госпитализации на 7,8 месяцев.

Данное исследование, хотя оно и ограничено в связи со своим ретроспективным дизайном, подтвердило в крупной когорте пациентов потенциальную пригодность метаболической терапии триметазидином с точки зрения увеличения общей и бессимптомной выживаемости [63].

В четырех мета-анализах изучали влияние триметазидина на переносимость физической нагрузки, показатели эхокардиографии, уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) и клинические исходы у пациентов с СН (табл. 2). По результатам всех мета-

Таблица 2

Мета-анализы с оценкой влияния триметазидина у пациентов с СН

	Число РКИ/Число пациентов	Критерии оценки	Результаты
Gao, et al. [64]	17/955	Функциональные возможности	NYHA класс — 0,41 ($p<0,01$) Длительность нагрузки +30,26 сек ($p<0,006$)
		Показатели эхокардиографии	ФВЛЖ + 7,37% при ишемической СН ($p<0,01$) ФВЛЖ + 8,72% при неишемической СН ($p<0,01$) КСОЛЖ -10,37 мл ($p<0,00001$) КДОЛЖ -4,70 мл ($p=0,15$)
		Общая смертность	ОР 0,29; 95% ДИ: 0,17-0,49 ($p<0,00001$)
		Сердечно-сосудистые события и госпитализации	ОР 0,42; 95% ДИ 0,30-0,58 ($p<0,00001$)
Zhang, et al. [65]	16/884	Функциональные возможности	NYHA класс -0,57 ($p<0,0003$) Длительность нагрузки +63,75 сек ($p<0,00001$)
		Показатели эхокардиографии	ФВЛЖ +6,46% ($p<0,00001$) КДОЛЖ -17,60 мл ($p=0,10$) КДДЛЖ -6,05 мл ($p<0,00001$) КСОЛЖ -20,60 мл ($p=0,02$) КСДЛЖ -6,67 мл ($p<0,00001$)
		Мозговой натрийуретический пептид	BNP -203,40 пг/мл ($p<0,0002$)
		Общая смертность	ОР 0,47; 95% ДИ: 0,12-1,78 ($p=0,27$)
		Госпитализация по сердечным показаниям	ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,21-0,91 ($p=0,03$)
Zhou, Chen [66]	19/994	Функциональные возможности	NYHA класс -0,55 ($p<0,001$) Длительность нагрузки +18,58 сек ($p=0,153$)
		Показатели эхокардиографии	ФВЛЖ +7,3% ($p<0,001$) КДОЛЖ -11,24 мл ($p<0,01$) КСОЛЖ -17,01 мл ($p<0,01$)
		Мозговой натрийуретический пептид	BNP -157,1 пг/мл ($p<0,001$)
		Общая смертность	ОР 0,47; 95% ДИ: 0,12-1,78 ($p=0,27$)
		Госпитализация по сердечным показаниям	ОР 0,43; 95% ДИ: 0,21-0,91 ($p=0,03$)
Grajek, Mickalak [67]	3/326	Общая смертность	ОР =0,28; 95% ДИ: 0,16-0,49 ($p<0,0001$)

Сокращения: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, NYHA класс — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КСД ЛЖ — конечно-диастолический диаметр левого желудочка, КДД ЛЖ — конечно-диастолический диаметр левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, BNP — натрийуретический пептид В-типа, ОР — относительный риск.

анализов был сделан вывод, что триметазидин улучшает функциональные возможности, ФВЛЖ и замедляет, либо вызывает обратное развитие ремоделирования ЛЖ, а также снижает уровень натрийуретического пептида В-типа у пациентов с СН. Что касается клинических исходов, результаты этих мета-анализов несколько различались.

Так, Gao, et al. [64] опубликовали результаты мета-анализа объединенных данных из 17 РКИ, в которых участвовало 955 пациентов с СН. По сравнению с плацебо, лечение триметазидином ассоциировалось с уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, а также общей смертности. При другом мета-анализе, выполненном Zhang, et al. [65], с включением данных из 16 РКИ с участием в целом 884 пациентов с СН также было показано, что триметазидин уменьшил частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым показаниям у пациентов с СН, однако не повлиял на общую смертность. Третий мета-анализ, проведенный Zhou et Chen [66] с включением данных для 994 пациентов с СН из 19

РКИ, подтвердил уменьшение частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым показаниям; однако достоверного различия по общей смертности между пациентами, получавшими триметазидин или плацебо, выявлено не было.

Недавно Grajek et Michalak [67] в новом мета-анализе оценили влияние триметазидина на общую смертность у пациентов с СН. Они проанализировали данные для пациентов из 3 РКИ: 164 пациента, получавших триметазидин в дополнение к медикаментозной терапии СН, и 162 пациента — в группе контроля. Результаты снова показали достоверное влияние триметазидина в виде снижения общей смертности у пациентов с СН. Основным ограничением этих мета-анализов было то, что они основывались на небольших, недостаточно мощных исследованиях. В связи с этим, многие авторы разделяют мнение о том, что изучение влияния триметазидина на смертность требует проведения хорошо спланированного, рандомизированного, плацебо контролируемого исследования с тщательно выбранными конеч-

ными точками, подходящими группами пациентов и достаточной длительностью наблюдения. С другой стороны, эти мета-анализы указали на способность триметазидина облегчать симптомы, все из которых считаются важными целями в лечении пациентов с СН, согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) [3].

Обсуждение

Согласно современным рекомендациям ESC, основными целями медикаментозного лечения пациентов с СН является облегчение симптомов и признаков, уменьшение частоты повторных госпитализаций, а также уменьшение смертности [3]. Увеличение возможностей физического функционирования и улучшение качества жизни также являются важными целями лечения. Эффективное фармакологическое лечение способно замедлить или предотвратить прогрессирующее ухудшение СН путем обратного развития ремоделирования ЛЖ и уменьшения уровней нейрогормонов [68-71]. Основу лекарственной терапии при СН составляют три группы нейрогормональных антагонистов: ингибиторы АПФ (или антагонисты рецепторов ангиотензина), β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Все из них доказали свою высокую эффективность в уменьшении смертности и частоты повторных госпитализаций у пациентов с СН и сниженной ФВЛЖ. Нейрогормональные антагонисты часто используют в комбинации с диуретиком для уменьшения симптомов и признаков застоя. Большинство других препаратов, рекомендуемых для лечения СН у отдельных категорий пациентов, продемонстрировали убедительные выгоды с точки зрения уменьшения симптомов и госпитализаций в связи с СН, и представляют собой ценные альтернативные или дополнительные средства.

Растущее понимание роли метаболических нарушений в патогенезе СН обращает внимание на препараты, направленно воздействующие на метаболизм в сердце, хотя большинство из них пока не доступны для применения в клинической практике. Этот фактор, связанный с отсутствием должным образом проведенных РКИ, возможно, раскрывает основные причины того, почему фармакологическая коррекция метаболизма миокарда не упоминается в качестве терапевтического подхода в современных рекомендациях ESC по СН [3].

Антиишемический метаболический модулятор триметазидин доступен во многих странах мира и успешно используется в лечении стабильной стенокардии. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение триметазидином также может быть полезным у пациентов с СН. В целом ряде клинических исследований были продемонстрированы клинические выгоды триметазидина

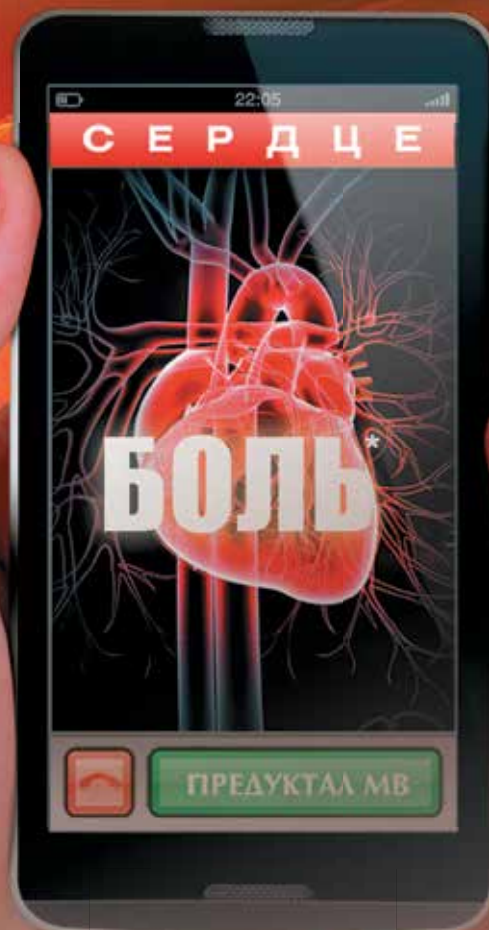
у пациентов с СН, которые заключались в уменьшении функционального класса по классификации NYHA, улучшении функции сердца, увеличении переносимости физической нагрузки и улучшении качества жизни. Весьма обнадеживают данные о том, что триметазидин может быть способным уменьшать частоту госпитализаций у пациентов с СН.

Применение триметазидина для лечения стенокардии как одного из основных сопутствующих заболеваний у пациентов с СН заслуживает отдельного обсуждения. В частности, в рекомендациях ESC по СН [3] лечение сопутствующих заболеваний признается в качестве одного из ключевых компонентов целостного подхода к ведению пациентов с СН. Согласно этим рекомендациям, β -адреноблокаторы рассматриваются в качестве предпочтительных препаратов первого ряда для лечения стенокардии, а также необходимым лечением при систолической СН. Остальные антиангинальные средства разделяют на три группы: 1) эффективные антиангинальные препараты, безопасные при СН (ивабрадин, нитраты, амлодипин); 2) эффективные антиангинальные препараты с неопределенной безопасностью при СН (никорандил, ранолазин); и 3) препараты, не рекомендуемые при СН в связи с отрицательным инотропным действием и риском ухудшения СН (дилтиазем, верапамил).

Следует отметить, что первые две группы антиангинальных средств рекомендуется использовать в качестве альтернативы β -адреноблокаторам или как препараты второго ряда при добавлении к β -адреноблокатору, при этом рекомендация по добавлению ивабрадина [72, 73], нитрата [74-76] или амлодипина [77, 78] имеет класс I (при уровне доказательности A). Для двух других антиангинальных препаратов, никорандила и ранолазина, рекомендация имеет класс IIb, но при уровне доказательности C. Триметазидин не упоминается в современных рекомендациях ESC по СН [3]. Тем не менее, по своей эффективности он сопоставим с другими небрадикардитическими антиангинальными препаратами у пациентов со стабильной стенокардией [79]. Наряду с улучшением клинического прогноза при СН, триметазидин обладает хорошими характеристиками безопасности и, в отличие от остальных антиангинальных препаратов, не взаимодействует с другими препаратами. Триметазидин не влияет на ЧСС и систолическое артериальное давление. Таким образом, терапия триметазидином представляется одним из возможных подходов к лечению стенокардии у пациентов с СН.

На основании приведенных выше аргументов мы заявляем, что модуляцию метаболизма в сердце при помощи триметазидина следует рассматривать как один из вспомогательных терапевтических подходов к улучшению симптомов, функции сердца и перене-

ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



* Не предназначен для купирования приступов стенокардии

Триметазидин 35 мг

ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

СОСТАВ*. 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой. Содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*.** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутри, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. *Пациенты с почечной недостаточностью.* У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка) утром во время завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ним двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*.** Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® МВ может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки при выраженном снижении АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*.** **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ*.** Не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** *Часто:* боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница. *Редко:* ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. *Неуточненной частоты:* запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ним двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*.** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА*.** Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационное удостоверение: П N013215/01 от 29.12.2010

симости нагрузки у пациентов с СН, и есть все основания для включения данного препарата во все основные рекомендации, касающиеся СН.

Заключение

СН сопровождается нарушениями энергетического метаболизма в сердце, которые приводят к дефициту энергии. При СН основной источник получения энергии переключается с окислительного метаболизма в большей степени на гликолиз. В частности, увеличение окисления ЖК и уменьшение окисления глюкозы приводят к дефициту энергии, которая недостаточно компенсируется увеличением активности гликолиза. Повышенный гликолиз и сниженное окисление глюкозы приводят к накоплению лактата и протонов в миокарде, что ухудшает эффективность работы сердца. Направленное воздействие на метаболизм — одна из стратегий лечения, которая может служить важным подходом к лечению СН.

Литература

- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure, *Nat. Rev. Cardiol.* 8 (2011) 30-41.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 121 (2010) e46-e215.
- ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 1787-847.
- Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective, *J. Am. Coll. Cardiol.* 64 (2014) 1388-400.
- Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure, *Lancet* 383 (2014) 1933-43.
- Lopatin Yu. Metabolic cardiac protection is beneficial in patients undergoing coronary revascularization: is it necessary afterwards? *Heart Metab.* 58 (2013) 25-30.
- Zhang HXW, Zhou Y, Zhou Z, et al. Effects of trimetazidine therapy on left ventricular function after percutaneous coronary intervention, *Chin. J. Cardiol.* 41 (2013) 205-9.
- Zhang N, Lei J, Liu Q, et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis, *Cardiology* 131 (2015) 86-96.
- Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy, *Heart* 91 (2005) 161-5.
- Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor in patients with heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 48 (2006) 992-8.
- Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy, *Circulation* 118 (2008) 1250-8.
- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease, *Physiol. Rev.* 90 (2010) 207-58.
- Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel, *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 1140-51.
- Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function, *Circ. Res.* 95 (2004) 135-45.
- Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with ³¹P-slopp magnetic resonance spectroscopy, *J. Am. Coll. Cardiol.* 40 (2002) 1267-74.
- Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R. Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by ³¹P magnetic resonance spectroscopy, *Lancet* 338 (1991) 973-6.
- Allard MF, Emanuel PG, Russell JA, et al. Preischemic glycogen reduction or glycolytic inhibition improves postischemic recovery of hypertrophied rat hearts, *Am. J. Physiol.* 267 (1994) H66-H74.
- Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, et al. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis, *Heart Fail. Rev.* 12 (2007) 331-43.
- Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure, *Circ. Heart Fail.* 3 (2010) 420-30.
- Allard MF, Schonekess BO, Henning SL, et al. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts, *Am. J. Physiol.* 267 (1994) H742-H750.
- Henning SL, Wambolt RB, Schonekess BO, et al. Contribution of glycogen to aerobic myocardial glucose utilization, *Circulation* 93 (1996) 1549-55.
- Schroeder MA, Lau AZ, Chen AP, et al. Hyperpolarized ¹³C magnetic resonance reveals early- and late-onset changes to in vivo pyruvate metabolism in the failing heart, *Eur. J. Heart Fail.* 15 (2013) 130-40.
- Zhang L, Jaswal JS, Ussher JR, et al. Cardiac insulin resistance and decreased mitochondrial energy production precede the development of systolic heart failure following pressure overload hypertrophy, *Circulation: Heart Fail.* 6 (2013) 1039-48.
- Zhabiyev P, Gandhi M, Mori J, et al. Pressure-overload-induced heart failure induces a selective reduction in glucose oxidation at physiological afterload, *Cardiovasc. Res.* 97 (2013) 676-85.
- Mori J, Alrob OA, Wagg CS, et al. Oudit, ANG II causes insulin resistance and induces cardiac metabolic switch and inefficiency: a critical role of pdk4, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 304 (2013) H1103-H1113.
- Mori J, Basu R, McLean BA, et al. Agonist-induced hypertrophy and diastolic dysfunction are associated with selective reduction in glucose oxidation: a metabolic contribution to heart failure with normal ejection fraction, *Circ. Heart Fail.* 5 (2012) 493-503.
- Liu B, Clanachan AS, Schulz R, et al. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons, *Circ. Res.* 79 (1996) 940-948.
- Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, et al. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 39 (2002) 718-25.
- Bersin RM, Wolfe C, Kwasman M, et al. Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate, *J. Am. Coll. Cardiol.* 23 (1994) 1617-24.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus, *Lancet* 1 (1963) 785-9.
- Reaven GM, Chang H, Hoffman BB. Additive hypoglycemic effects of drugs that modify free-fatty acid metabolism by different mechanisms in rats with streptozocin-induced diabetes, *Diabetes* 37 (1988) 28-32.
- Turcani M, Rupp H. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart, *Circulation* 96 (1997) 3681-6.
- Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure, *Clin. Sci. (Lond.)* 99 (2000) 27-35.
- Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 122 (2010) 1562-9.
- Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment, *Circulation* 112 (2005) 3280-3288.
- Cheng JF, Chen M, Wallace D, et al. Synthesis and structure-activity relationship of small-molecule malonyl coenzyme A decarboxylase inhibitors, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 1517-25.

37. Dyck JR, Cheng JF, Stanley WC, et al. Malonyl co-enzyme a decarboxylase inhibition protects the ischemic heart by inhibiting fatty acid oxidation and stimulating glucose oxidation, *Circ. Res.* 94 (2004) 78-84.
38. Al-Hesayen A, Azevedo ER, Floras JS, et al. Selective versus nonselective beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure: differential effects on myocardial energy substrate utilization, *Eur. J. Heart Fail.* 7 (2005) 618-23.
39. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase, *Circ. Res.* 86 (2000) 580-8.
40. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, et al. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase, *Circ. Res.* 93 (2003) 33-7.
41. Saeedi R, Grist M, Wambolt RB, et al. Trimetazidine normalizes postischemic function of hypertrophied rat hearts, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 314 (2005) 446-54.
42. Fragasso G, De Cobelli F, Perseghin G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure, *Eur. Heart J.* 27 (2006) 942-8.
43. Park KH, Park WJ, Kim MK, et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery, *Am. J. Cardiol.* 105 (2010) 1723-7.
44. Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1 (1988) 677-86.
45. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 20 (1985) 148-51.
46. Khan M, Meduru S, Mostafa M, et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and Akt signaling, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333 (2010) 421-9.
47. Liu X, Gai Y, Liu F, et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway, *Cardiovasc. Res.* 88 (2010) 150-8.
48. Lommi J, Kupari M, Yki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure, *Am. J. Cardiol.* 81 (1998) 45-50.
49. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure, *Heart* 97 (2011) 1495-500.
50. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 11 (1990) 207-12.
51. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease, *Am. J. Cardiol.* 82 (1998) 898-901.
52. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 22 (2001) 2164-70.
53. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of partial free fatty acid inhibition in diabetic patients with ischemic dilated cardiomyopathy, *Am. Heart J.* 146 (2003) 1-8.
54. Monti LD, Setola E, Fragasso G, et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290 (2006) E54-E59.
55. Rosano GMC, Vitale C, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study, *Cardiovasc. Diabetol.* 2 (2003) 1-9.
56. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease, *Eur. Heart J.* 25 (2004) 1814-21.
57. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy, *Acta Cardiol.* 62 (2007) 493-9.
58. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy, *Am. Heart J.* 154 (2007) e1-e5 (602).
59. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 1102-8.
60. Zhao P, Zhang J, Yin XG, et al. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *Life Sci.* 92 (2013) 633-8.
61. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 5 (2005) 271-8.
62. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo trimetazidine trial, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 50 (2007) 585-9.
63. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study, *Int. J. Cardiol.* 163 (2013) 320-5.
64. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure, *Heart* 97 (2011) 278-86.
65. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 (2012) 913-22.
66. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS ONE* 9 (2014), e94660.
67. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure, *Cardiology* 131 (2015) 22-9.
68. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan heart failure trial), *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (2008) 997-1003.
69. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiography study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 40 (2002) 970-5.
70. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, et al. Exploring symptoms in chronic heart failure, *Eur. J. Heart Fail.* 7 (2005) 699-703.
71. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 22 (1993) 65-72.
72. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study, *Lancet* 376 (2010) 875-85.
73. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 372 (2008) 807-16.
74. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study, *N. Engl. J. Med.* 314 (1986) 1547-52.
75. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure, *N. Engl. J. Med.* 325 (1991) 303-10.
76. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure, *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 2049-57.
77. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective randomized amlodipine survival evaluation study group, *N. Engl. J. Med.* 335 (1996) 1107-14.
78. Wijeyundera HC, Hansen MS, Stanton E, et al. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine, *Am. Heart J.* 146 (2003) 291-7.
79. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis, *Cardiology* 120 (2011) 59-72.

ИВАБРАДИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ SHIFT

Терещенко С. Н., Жиров И. В., Романова Н. В.

Частота сердечных сокращений в покое является мощным предиктором неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью. Селективный ингибитор I_f -каналов синусового узла — ивабрадин — улучшает клинические исходы больных систолической сердечной недостаточностью с ЧСС в покое ≥ 70 уд./мин на фоне синусового ритма. В настоящем обзоре представлены данные по эффективности ивабрадина у разных категорий больных, включая пациентов с коморбидными состояниями и тяжелой сердечной недостаточностью.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 80–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-80-85>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ивабрадин, частота сердечных сокращений.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Романова Н. В. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

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

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛЖ — левый желудочек, β -АБ — бета-адреноблокаторы, ФВ — фракция выброса, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Рукопись получена 25.05.2016
 Рецензия получена 30.05.2016
 Принята к публикации 06.06.2016

IVABRADINE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: NEW DATA FROM THE SHIFT MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL

Tereshchenko S. N., Zirov I. V., Romanova N. V.

Resting heart rate is a strong predictor of mortality and cardiovascular outcome in patients with chronic heart failure. A specific inhibitor of the I_f current in the sinoatrial node ivabradine improves clinical outcome in patients with heart failure and systolic dysfunction with heart rate ≥ 70 b.p.m in repose and sinus rhythm. In this review we summarized data on the efficacy of ivabradine in different subgroups of patients, including patients with co-morbidities and severe heart failure.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 80–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-80-85>

Key words: heart failure, ivabradine, heart rate.

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой общественного здравоохранения. В развитых странах около 2–3% населения страдают ХСН [1]. Несмотря на определенные успехи в лечении, прогноз пациентов остается неблагоприятным. После установки диагноза ХСН 5 и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50% и 10%, соответственно [2–4]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является мощным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в общей популяции [5], так и у больных с артериальной гипертензией [6], ишемической болезнью сердца [7] и ХСН [8, 9]. В исследовании BEAUTIFUL у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) ЧСС в покое ≥ 70 уд./мин ассоциировалась с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 34% и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 53%

в сравнении с пациентами, у которых ЧСС была ниже 70 уд./мин [7].

У больных ХСН ЧСС находится в прямой зависимости между риском сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [9], а уменьшение ЧСС ассоциируется с улучшением прогноза [10]. Контроль ЧСС является важной мишенью в лечении СН. Тем не менее, даже на фоне приема бета-адреноблокаторов (β -АБ), ЧСС не достигает целевых значений у большого числа больных ХСН [11]. Широкое внедрение в клиническую практику новых терапевтических стратегий позволит решить данную проблему. Ивабрадин является селективным ингибитором I_f -каналов синусового узла, контролирующими спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. У пациентов с синусовым ритмом ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел и в отличие

от β -АБ не влияет на время проведения импульсов по проводящей системе и сократительную способность миокарда [12].

Результаты исследования SHIFT

Эффективность и безопасность применения ивабрадина у пациентов с ХСН и синусовым ритмом была продемонстрирована в исследовании SHIFT (Systolic heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine trial). Исследование SHIFT было многоцентровым двойным слепым рандомизированным плацебо контролируемым исследованием, в котором приняли участие 6505 пациентов с умеренной или тяжелой ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. Основными критериями включения были ХСН с фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$, госпитализация по причине ухудшения ХСН в предшествующие 12 месяцев и синусовый ритм с ЧСС в покое более 70 уд./мин. Пациентов рандомизировали на группу ивабрадина ($n=3241$) и группу плацебо ($n=3264$). Как минимум 4 недели до рандомизации пациенты находились на оптимальной терапии ХСН, включая β -АБ в целевых дозах [13]. Стартовая доза ивабрадина в исследовании составляла 5 мг 2 раза в сутки, если через две недели ЧСС в покое была ≥ 60 в минуту, дозу препарата увеличивали до 7,5 мг 2 раза в сутки. В качестве комбинированной первичной конечной точкой исследования были приняты смерть от сердечно-сосудистой причины или госпитализация по поводу ухудшения СН. Средний срок наблюдения в исследовании составил 22,9 месяцев. Снижение ЧСС в группе ивабрадина в среднем составило 15,4 уд./мин в сравнении с ЧСС на момент включения в исследование. Средний возраст пациентов был 60 лет, 76% больных были мужского пола, средняя ЧСС при включении в исследование составила 79,9 в минуту, средняя ФВ ЛЖ — 29%. Наиболее частой причиной ХСН была ишемическая болезнь сердца — 68% ($n=4418$). На момент включения в исследование 89% больных принимали β -АБ ($n=5820$), из них у 56% пациентов дозировка β -АБ была равна или превышала 50% от рекомендованной целевой дозы и 26% пациентов получали целевую дозу β -АБ. Достижение первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация) наблюдалось у 29% ($n=937$) больных в группе плацебо и у 24% ($n=793$) пациентов в группе ивабрадина. Добавление ивабрадина к стандартной терапии ХСН ассоциировалось со снижением риска достижения первичной конечной точки на 18% (отношение рисков (ОР): 0,82, 95% ДИ 0,75-0,90, $p<0,0001$). Эффект от применения ивабрадина был главным образом обусловлен снижением числа госпитализаций по причине ухудшения ХСН (ОР: 0,74, 95% ДИ от 0,66-0,83, $p<0,0001$). Статистически значимого снижения сердечно-сосудистой смертности в группе ивабрадина не наблюдалось

($p=0,128$), однако на фоне приема ивабрадина снижался риск смерти от СН (ОР: 0,74, 95% ДИ 0,58-0,94, $p=0,014$).

Препарат показал хорошую переносимость, в группе ивабрадина лишь 1% больных был исключен в связи с брадикардией. В ходе исследования не выявлено влияние ивабрадина на какие-либо лабораторные показатели, побочные эффекты в виде фотопсии наблюдались крайне редко.

Прогностическое влияние ЧСС

Анализ исследования SHIFT показывает прямую зависимость между ЧСС в покое более 70 уд./мин и числом неблагоприятных событий. В группе плацебо риск достижения первичной конечной точки был более чем в два раза выше среди пациентов с ЧСС ≥ 87 уд./мин по сравнению с пациентами, у которых ЧСС в покое составляла 70-72 уд./мин (ОР 2,34, 95% ДИ 1,84-2,98, $p<0,0001$). Увеличение ЧСС на один удар в минуту ассоциировалось с возрастанием риска достижения первичной конечной точки на 3% ($p<0,0001$). С приростом ЧСС на каждые 5 уд./мин, риск первичной комбинированной конечной точки увеличивался на 16%. При анализе подгрупп выяснилось, что эффективность применения ивабрадина в отношении снижения риска достижения первичной конечной точки была наибольшей среди больных с высоким исходным уровнем ЧСС ($p=0,02$). У пациентов с самым высоким исходным уровнем ЧСС (≥ 87 уд./мин) наблюдалось максимальное снижение частоты сердечных сокращений на фоне приема ивабрадина (22,5 [SD 13,1]), а также наибольшее снижение риска достижения первичной конечной точки (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58-0,83). Более 70% больных в группе ивабрадина достигли снижения ЧСС менее 70 уд./мин через месяц от начала терапии [14].

Интересные данные были получены при анализе исследования SHIFT в зависимости от исходного уровня ЧСС <75 уд./мин ($n=2,351$) или ≥ 75 уд./мин ($n=4,150$). В группе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд./мин прием ивабрадина ассоциировался с уменьшением риска достижения первичной конечной точки на 24% (ОР: 0,76, 95% ДИ: 0,68-0,85, $p<0,0001$), смерти от любой причины на 17% (ОР: 0,83, 95% ДИ: 0,72-0,96, $p=0,0109$), сердечно-сосудистой смерти на 17% (ОР: 0,83, 95% ДИ: 0,71-0,97, $p=0,0166$), смерти по причине СН на 39% (ОР: 0,61, 95% ДИ: 0,46-0,81, $p<0,0006$) и госпитализации в связи с СН на 30% (ОР: 0,70, 95% ДИ: 0,61-0,80, $p<0,0001$). Отсюда следует, что для предотвращения одного случая достижения первичной конечной точки в группе с ЧСС ≥ 75 уд./мин нужно лечить ивабрадином в течение года 17 больных, 19 для госпитализации в связи с ухудшением СН, 52 для сердечно-сосудистой смерти и 51 для смерти от любой причины.

Эффективность ивабрадина зависела от степени снижения ЧСС на фоне лечения. В группе больных с исходным уровнем ЧСС ≥ 75 уд./мин снижение ЧСС более чем на 10 уд./мин через 28 дней лечения уменьшало риск достижения первичной конечной точки на 37% (ОР: 0,63, 95% ДИ, 0,46-0,85, $p=0,0026$) и сердечно-сосудистой смерти также на 37% (ОР: 0,63, 95% ДИ, 0,42-0,92, $p=0,0018$) по отношению к больным у которых ЧСС увеличилась или осталась неизменной. В группе пациентов с ЧСС < 75 уд./мин не отмечалось достоверного снижения риска ни по одной из конечных точек, хотя имелась тенденция к снижению риска смерти от СН и госпитализации в связи с СН у пациентов достигших ЧСС < 60 уд./мин или ее снижения > 10 уд./мин. Возможно, отсутствие достоверного положительного влияния ивабрадина на прогноз в группе больных с исходным уровнем ЧСС < 75 уд./мин было обусловлено сравнительно небольшим числом событий в данной группе. Ивабрадин одинаково хорошо переносился в обеих группах пациентов [15].

Анализ повторных госпитализаций в исследовании SHIFT

В настоящее время, благодаря успехам в лечении, систолическая СН превратилась из стремительно прогрессирующего заболевания, быстро приводящего к гибели больного, в хроническое заболевание, характеризующееся повторяющимися нефатальными событиями (госпитализации) и отсроченной смертью, которая сейчас почти так же часто наступает по причине, не связанной с сердечно-сосудистой патологией. Во многих исследованиях с использованием комбинированной конечной точки, сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН учитывается только то событие, которое было первым. Следовательно, из анализа автоматически исключаются повторные госпитализации и случаи смерти среди больных, для которых первым событием была госпитализация. Данный метод использовался для оценки комбинированной первичной конечной точки исследования SHIFT. По результатам исследования в качестве первичной конечной точки было зарегистрировано 1186 госпитализаций по поводу СН и 544 случая сердечно-сосудистой смерти, однако 472 пациента в исследовании имели две и более госпитализации, общее число госпитализаций по поводу ухудшения СН в исследовании составило 2113 случаев, а абсолютное число смертей по сердечно-сосудистой причине — 940. Таким образом, 44% от всех случаев госпитализации по поводу СН и 42% сердечно-сосудистых смертей не были учтены при использовании вышеуказанного метода.

В то время как снижение смертности является очевидной целью лечения, снижение числа госпитализаций — не менее важная задача. Госпитализации

снижают качество жизни пациентов, являются маркером прогрессирования заболевания, увеличивая риск повторной госпитализации и смерти [16-18]. Две трети годовых расходов на лечение СН занимают затраты на стационарное лечение [19, 20]. При анализе данных более информативным является оценка влияния лечения на общее число событий, а не только на первое событие. В популяции больных ХСН наиболее распространенной причиной госпитализации является ухудшение СН [21]. Принимая во внимание только первую госпитализацию, лечение ивабрадином в сравнении с плацебо предотвращало 47 госпитализаций по поводу ухудшения СН на 1000 человек. В то время как с учетом повторных событий, ивабрадин предотвращал 93 госпитализации по поводу СН на 1000 пациентов, получавших лечение [22].

В исследовании SHIFT пациенты с одной или несколькими госпитализациями имели более высокую исходную ЧСС, низкое систолическое и диастолическое артериальное давление, более низкую ФВ ЛЖ, среди них отмечалось более частое использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов и мочегонных, меньшая распространенность применения β -АБ по сравнению с больными, которые не госпитализировались после рандомизации. По результатам наблюдения 1186 пациентов имели по крайней мере одну госпитализацию по поводу ухудшения СН в ходе исследования, 472 больных по меньшей мере две госпитализации и 218 пациентов по меньшей мере три госпитализации. Применение ивабрадина ассоциировалось с меньшим числом госпитализаций по поводу ухудшения СН, 902 госпитализации против 1211 в группе плацебо (относительный риск: 0,75, 95% ДИ 0,65-0,87, $p=0,0002$). Также на фоне приема ивабрадина снижался риск повторных госпитализаций, для второй госпитализации на 34% (ОР: 0,66, 95% ДИ, 0,55-0,79, $p=0,001$) и третьей на 29% (ОР: 0,71, 95% ДИ, 0,54-0,93, $p=0,012$) [23].

Снижение госпитализаций по поводу СН способствует снижению бремени СН на современное здравоохранение, а также риска последующих госпитализаций и смерти. Внедрение терапевтических стратегий, которые могут предотвратить повторяющееся госпитализации, представляет собой важную задачу. В соответствии с результатами исследования SHIFT ивабрадин включен в рекомендации ESC (European Society of Cardiology) и Российские рекомендации [24, 25] для снижения риска госпитализаций по поводу СН у пациентов с синусовым ритмом, ФВ $\leq 35\%$, ЧСС ≥ 70 уд./мин и устойчивыми симптомами (II-IV класс по NYHA) несмотря на лечение доказанной дозой β -АБ (или максимально переносимой дозой ниже этой), а также при непереносимости β -АБ.

Стандартная терапия ХСН и эффективность ивабрадина

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) рекомендованы и широко используются у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [26, 27]. Для оценки эффективности ивабрадина на фоне терапии антагонистами альдостерона был выполнен субанализ исследования SHIFT. На момент рандомизации 3922 пациента (60% от общей численности пациентов) получали АМКР, в 96% случаев — спиронолактон. Влияние ивабрадина на снижение риска достижения комбинированной первичной конечной точки не различалась между пациентами в зависимости от наличия или отсутствия АМКР в схеме лечения (p для взаимодействия = 0,916). Аналогичные результаты были получены для сердечно-сосудистой смерти (p для взаимодействия = 0,279), госпитализации по поводу СН (p для взаимодействия = 0,304), а также смерти от СН и общей смертности (p для взаимодействия = 0,723 и 0,366, соответственно). Кроме того не наблюдалось никакой разницы в безопасности применения ивабрадина у больных принимающих или не принимающих АМКР. Результаты анализа позволяют сделать вывод о том, что эффективность ивабрадина аналогична у больных с или без АМКР, данный вывод может быть распространен и на пациентов, получающих лечение другими нейрогормональными модуляторами (иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина и β -АБ). Таким образом, при синусовом ритме и ЧСС ≥ 70 уд./мин на фоне стандартной терапии ХСН (иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, β -АБ и АМКР) следует рассмотреть добавление ивабрадина [28].

В исследовании SHIFT пациенты находились на оптимальной терапии ХСН, включая целевые или максимально переносимые дозы β -АБ. На момент рандомизации 5820 (89,5%) пациентов получали β -АБ. Добавление ивабрадина к оптимальной фоновой терапии не оказывало влияние на использование β -АБ. Частота использования и дозировка β -АБ в ходе исследования оставалась стабильной и не различалась в группах ивабрадина и плацебо [29]. Причины не назначения или не достижения целевой дозы β -АБ были документированы в каждом конкретном случае. Наиболее частыми причинами отсутствия β -АБ в терапии были хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гипотония, бронхиальная астма и декомпенсация СН. Факторами, с которыми ассоциировалось не достижение целевых значений β -АБ были ХОБЛ, низкое артериальное давление, более высокая ЧСС, пожилой возраст, прием амиодарона или дигоксина. Анализ исследования SHIFT не показал статистически значимых различий эффективности ивабрадина по всем конечным точкам в зависимости от дозы β -АБ. Влияние ивабрадина на исход больных ХСН главным образом зависит

от степени снижения ЧСС, а не от фоновой дозы β -АБ. Как показывают результаты исследования, у довольно большого числа больных достижение целевой дозы β -АБ невозможно, например, в связи с гипотонией или сохраняется высокая ЧСС в покое даже на фоне приема β -АБ в рекомендованной дозе. Добавление ивабрадина к стандартной терапии при ЧСС ≥ 70 уд./мин в покое улучшает клинические исходы больных СН [30].

Ивабрадин у пациентов с тяжелой СН

Пациенты с тяжелой СН т.е. IV ФК по NYHA отличаются более серьезным прогнозом и требуют наиболее тщательной оптимизации лечения. По данным ряда исследований 56% пациентов с IV ФК по NYHA умирают от ухудшения СН в течение 1 года [31]. Тяжесть СН также можно оценить по систолической функции ЛЖ: снижение ФВ на каждые 10% ниже нормальных значений приводит к увеличению общей смертности на 39%, при этом большинство смертей, связанных с ХСН, наблюдается у пациентов с наименьшими значениями ФВЛЖ $\leq 22\%$ [9, 32].

Популяция больных исследования SHIFT включала 712 пациентов с тяжелой ХСН (ФВ ЛЖ $\leq 20\%$ и/или IV ФК по NYHA). Число неблагоприятных событий среди тяжелых больных было более высоким, так в группе плацебо частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация в связи с СН) была выше при тяжелой СН (42%), чем среди больных с менее тяжелой СН (27%), $p < 0,001$. Вероятно, в связи с недостаточным числом больных эффективность ивабрадина в сравнении с плацебо не достигла порога статистической значимости, тем не менее наблюдалась тенденция к снижению относительного риска достижения первичной конечной точки на 16% ($p = 0,16$), смерти от всех причин на 22% ($p = 0,096$), сердечно-сосудистой смерти на 22% ($p = 0,11$), смерти по причине СН на 37% ($p = 0,067$), и госпитализации по поводу ухудшения СН на 17% ($p = 0,21$). Среди пациентов с тяжелой СН, исходная ЧСС ≥ 75 уд./мин наблюдалась у 513 (72%) пациентов, по сравнению с 3637 (63%) в группе с менее тяжелой СН. В группе пациентов с тяжелой СН и ЧСС ≥ 75 уд./мин прием ивабрадина ассоциировался с достоверным снижением риска первичной конечной точки на 25% ($p = 0,045$), смерти от любой причины на 34% ($p = 0,018$), сердечно-сосудистой смерти на 32% ($p = 0,034$), смерти по причине СН на 59% ($p = 0,005$) и госпитализации в связи с ухудшением СН на 30% ($p = 0,042$). В группе ивабрадина наблюдалось улучшение функционального класса СН по NYHA у 38% ($n = 129$) пациентов в сравнении с 29% ($n = 104$) в группе плацебо, $p = 0,009$. Характеристики безопасности ивабрадина при тяжелой СН были неотличимыми от таковых при менее тяжелой СН. Данный ретроспективный анализ иссле-

дования подтверждает, что уменьшение ЧСС с помощью ивабрадина является безопасным при тяжелой СН и позволяет улучшить клинические исходы независимо от тяжести заболевания [33].

Эффективность ивабрадина у пациентов с коморбидными состояниями

Заболеваемость СН увеличивается с возрастом, поэтому для данного состояния характерна высокая частота сопутствующих заболеваний как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и других систем. В исследовании SHIFT наиболее распространенными коморбидными состояниями у больных СН были артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, нарушение функции почек, ХОБЛ, анемия, инсульт и заболевания периферических артерий. Большинство пациентов имели 1, 2 или 3 и более сопутствующих заболеваний. Ретроспективный анализ исследования SHIFT показал отсутствие взаимодействия между числом коморбидных состояний и эффектом от лечения ивабрадином. Прием ивабрадина значимо снижал риск госпитализаций по поводу СН независимо от числа коморбидных состояний. Эффективность ивабрадина в отношении снижения ЧСС сохранялась при всех сопутствующих заболеваниях [34].

В популяции исследования SHIFT 26% (n=1579) страдали хронической почечной недостаточностью. Эффективность ивабрадина в отношении конечных точек не зависела от наличия или отсутствия почечной дисфункции. У пациентов с нарушением функции почек препарат был безопасен [35]. ХОБЛ широко распространена среди пациентов с СН. Сопутствующая ХОБЛ ухудшает прогноз пациентов с СН и является барьером для назначения целевых доз β -АБ. Ивабрадин также эффективен и безопасен у больных СН с сопутствующей ХОБЛ, и может быть использован в комбинации с β -АБ [36].

В популяции больных исследования SHIFT в 68% случаев причиной СН была ишемическая болезнь

сердца, 34% больных имели стенокардию напряжения (n=2220). По данным ретроспективного анализа ивабрадин показал сопоставимое снижение сердечно-сосудистой смерти или госпитализации у пациентов с ХСН и стенокардией напряжения, без увеличения риска развития нефатального инфаркта миокарда [37].

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) ухудшает прогноз пациентов с СН. В исследовании SHIFT независимо от исходной ЧСС наличие БЛНПГ было связано с увеличением риска достижения первичной конечной точки на 65%, сердечно-сосудистой смертности на 49%, госпитализации по поводу СН на 86%, и смерти от всех причин на 49% (p=0,001 для всего перечисленного). БЛНПГ не влияла на эффективность ивабрадина в отношении конечных точек исследования. Ивабрадин был безопасен у пациентов БЛНПГ и не увеличивал риск развития симптомной брадикардии [38].

Заключение

Результаты исследования SHIFT подтверждают важную роль ЧСС в патофизиологии ХСН. Высокая ЧСС является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Большое число больных, несмотря на оптимальную терапию ХСН, включая рекомендованные или максимально переносимые дозы β -АБ не достигают целевых значений ЧСС. Добавление ивабрадина к стандартной терапии у больных ХСН с ФВЛЖ $\leq 35\%$ на фоне синусового ритма и ЧСС ≥ 70 уд./мин в покое ведет как к облегчению симптоматики, так и к более благоприятным клиническим исходам у пациентов с ХСН. Ивабрадин обладает высоким профилем безопасности, одинаково эффективен и безопасен у пациентов с тяжелой ХСН и коморбидными состояниями. Назначение ивабрадина не отменяет важность доведения дозировки β -АБ до целевых значений. Ивабрадин и β -АБ представляют собой две группы средств, обладающих синергизмом при их назначении пациентам с ХСН.

Литература

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933-89.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation. 2000; 102: 1126-31.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The rotterdam study. Eur Heart J. 2001; 22: 1318-27.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. Heart. 2000; 83: 505-10.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RSJR, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
- Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VERapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). Eur Heart J 2008; 29: 1327-34.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al., on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817-21.
- Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. Circulation 2001; 103: 1428-33.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 65-75.
- Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. Am J Cardiol 2008; 101: 865-69.
- Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 2003; 24: 464-74.
- Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. Drug Saf 2008; 31: 95-107.

13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11; 376 (9744): 875-85.
14. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Sep 11; 376 (9744): 886-94.
15. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jan; 102(1): 11-22.
16. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 260-6.
17. Abrahamsson P, Dobson J, Granger CB, et al. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 338-45.
18. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1482-7.
19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292.
20. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 606-19.
21. Chen J, Normand SL, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *J Am Med Assoc* 2011; 306: 1669-78.
22. Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from 'time-to-first': should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012 Nov; 33 (22): 2764-5.
23. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 2012 Nov; 33(22): 2813-20.
24. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eur heart J/ehs104.
25. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic and acute heart failure. М.: 2013. Available on www.cardioweb.ru. Russian (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. М.: 2013. Доступно на www.cardioweb.ru).
26. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of highdose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
27. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1076-84.
28. Komajda M, Böhm M, Borer J, et al. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jan; 15 (1): 79-84.
29. Borer JS, Swedberg K, Komajda M, et al. Beta Blocker Dosage and Use Over Time in the Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) Study. *JACC* March 17, 2015 Volume 65, Issue 10S.
30. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29; 59 (22): 1938-45.
31. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001-2007.
32. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005; 112: 3738-44.
33. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1; 113 (3): 497-503.
34. Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol*. 2015 Dec 15; 116(12): 1890-7.
35. Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, et al.; SHIFT investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2014 Apr; 16(4): 426-34.
36. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 10; 170 (2): 182-8.
37. Borer J, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy Profile of Ivabradine in Patients with Heart Failure Plus Angina Pectoris. *JACC* March 17, 2015 Volume 65, Issue 10S.
38. Reil JC, Robertson M, Ford I, et al. Impact of left bundle branch block on heart rate and its relationship to treatment with ivabradine in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Sep; 15(9): 1044-52.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ, СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Медведева Е. А.¹, Суркова Е. А.^{1,2}, Лимарева Л. В.¹, Щукин Ю. В.¹

Классические проявления застойной сердечной недостаточности имеют недостаточно высокую чувствительность и специфичность, что приводит к поздней диагностике и ухудшению прогноза заболевания. Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. К настоящему времени описан ряд биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы, формирующие звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности. Они являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные и отражающим особенности механизмов развития и прогрессирования заболевания у конкретного пациента. Данный обзор посвящен обобщению имеющихся доказательных данных о роли биомаркеров в диагностике и стратификации риска.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 86–91
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-86-91

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, миокардиальный стресс, фиброз, прогноз, диагностика.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; ²Университет Падуи, Падуя, Италия.

Медведева Е. А.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической терапии, Суркова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, Лимарева Л. В. — д.б.н., зав. лабораторией иммунологии, Щукин Ю. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтической терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
elena5583@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — area under curve (площадь под кривой), BNP — brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), COACH — Coordinating study evaluating outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure, CORONA — Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure, DEAL-HF — Deventer-Alkmaar heart failure study, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (фактор роста и дифференцировки 15), GISSI-HF — The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure, HF-ACTION — Heart Failure And Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training, MR-proANP — mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (средний фрагмент натрий-уретического пептида А типа), NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент натрий-уретического пептида В типа), PRIDE — the N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department, PROTECT — ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure study, ST-2 — (for growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2), ValHeFT — the Valsartan Heart Failure Trial.

Рукопись получена 28.04.2016
Рецензия получена 08.05.2016
Принята к публикации 16.05.2016

MOLECULAR BIOMARKERS FOR DIAGNOSTICS, RISK STRATIFICATION AND PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE

Medvedeva E. A.¹, Surkova E. A.^{1,2}, Limareva L. V.¹, Shchukin Yu. V.¹

Classic presentation of congestive heart failure do not have enough sensitivity and specificity, which lead to delayed diagnostics and worsening of the disease outcome. The concept of molecular biomarkers received broad development during past decade. Recently, a range of biomarkers has been invented, representing different pathophysiological processes of chronic heart failure pathogenesis. These are reliable, safe and objective tool for diagnostics and stratification of adverse events risk, which adds to clinical and instrumental data and reflects the specifics of development and progression mechanisms in an exact patient. The review focuses on a synthesis of known evidence data on the role of biomarkers in diagnostics and risk stratification.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 86–91
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-86-91

Keywords: chronic heart failure, biomarkers, myocardial stress, fibrosis, prognosis, diagnostics.

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia;
²University of Padova, Padova, Italy.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест в структуре причин смертности взрослого населения России и мира в целом. Вопросы своевременной диагностики и прогнозирования исходов этого заболевания не теряют своей актуальности благодаря высокой гетерогенности его клинических проявлений и отсутствию абсолютно патогномных симптомов [1].

Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. Использование биомаркеров вносит вклад в понимание патогенетических механизмов сердечной недостаточности

(СН), способствует раннему выявлению данной патологии, стратификации риска, контролю и своевременной коррекции лечебной стратегии, а, следовательно, и более благоприятному прогнозу [2].

Современные совокупные данные по стратегии использования биомаркеров нашли своё отражение в клинических рекомендациях по диагностике и лечению СН. В таблице 1 представлен сравнительный анализ показаний к применению биомаркеров при СН в рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по СН (2013г) и Европейского общества кардиологов

Таблица 1

Клинические рекомендации по использованию биомаркеров при СН (адаптировано по [3, 4])

Биомаркеры	Показания	Условия применения	Класс	Уровень доказательности
Рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (ACCF/АНА), 2013				
Натрий-уретические пептиды	Диагностика СН	Амбулаторно При обострении	I	A
	Оценка прогноза	Амбулаторно При обострении	I	A
	Достижение рекомендованной медикаментозной терапии	Амбулаторно	IIa	B
	Управление терапией при острой декомпенсации СН	При обострении	IIb	C
Биомаркеры повреждения миокарда	Дополнительная стратификация риска	Амбулаторно При обострении	I	A
Биомаркеры миокардиального фиброза	Дополнительная стратификация риска	Амбулаторно	IIb	B
		При обострении	IIb	A
Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), 2012				
Натрий-уретические пептиды (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	Диагностика СН (исключение альтернативных причин одышки)	-	IIa	C
	Оценка прогноза		IIa	C

(2012г). Таким образом, экспертами определены группы биомаркеров, имеющих на настоящий момент наибольшую доказательную базу, и обозначены их ключевые возможности: диагностика острой и хронической СН, определение риска ее прогрессирования, прогнозирование течения и исходов, а также оптимизация и мониторинг эффективности лечения. Данный обзор посвящен обобщению имеющихся доказательных данных о роли биомаркеров в диагностике и прогнозировании СН, возможностях биомаркер-управляемой стратегии ведения пациентов.

Диагностическое значение молекулярных биомаркеров

К биомаркерам с наибольшим диагностическим значением при хронической СН относятся маркеры миокардиального стресса (BNP, NT-proBNP и MR-proANP).

Натрий-уретические пептиды. Мозговой натрий-уретический пептид В-типа — BNP, так же, как и его неактивный фрагмент NT-proBNP и срединный фрагмент натрий-уретического пептида А типа MR-proANP, выделяются в ответ на повышение давления на стенки миокарда и его растяжение и, превращаясь в биологически активные вещества, могут противодействовать патологическим изменениям, вызывая вазодилатацию и стимулируя диурез [5].

Натрий-уретический пептид В типа (BNP). В проспективном исследовании оценивалась концентрация BNP у 1586 пациентов, поступивших в приемное отделение в связи с приступом одышки [6]. Было обнаружено, что пациенты с диагностированной СН имели более высокий уровень BNP по сравнению с пациентами без СН (675 ± 450 vs. 110 ± 225 пг/мл, $p < 0,001$). Увеличение степени тяжести СН по классификации Нью-

Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) напрямую коррелировало с повышением концентрации BNP ($p < 0,001$). Пороговое значение BNP 100 пг/мл имело чувствительность 90% и специфичность 76%, а также более высокую диагностическую точность (83%), чем известные диагностические критерии NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) (73%) или Фрамингемского исследования (73%) [6]. Однако следует учитывать, что такие параметры, как возраст, вес, функция почек, могут приводить к значимым колебаниям уровня натрий-уретического пептида, чаще в пределах так называемой “серой зоны” (от 100 до 400 пг/мл) [7].

N-терминальный фрагмент натрий-уретического пептида В типа. NT-proBNP, наряду с другими натрий-уретическими пептидами, выделяется в ответ на увеличивающееся растяжение волокон миокарда и дисфункцию миокарда при СН. Было достоверно доказано, что количественная оценка концентрации NT-proBNP позволяет с высоким уровнем достоверности подтвердить или исключить диагноз СН при амбулаторном скрининге пациентов с хроническими проявлениями [8-11]. Ввиду того, что биологические триггеры синтеза натрий-уретических пептидов присутствуют при обоих типах СН, BNP и NT-proBNP, имеют высокую диагностическую точность как при СН со сниженной, так и с сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [6]. В ходе многочисленных исследований были определены так называемые “пороговые значения” натрий-уретических гормонов для диагностики СН [6,12-14], представленные в таблице 2.

Срединный фрагмент натрий-уретического пептида А типа (MR-proANP). Несмотря на то, что ANP рассмат-

Таблица 2

Пороговые значения натрий-уретических пептидов для исключения диагноза СН [4,15]

Характер начала симптомов СН	Пороговые значения натрий-уретических пептидов, при которых диагноз СН маловероятен		
	BNP	NT-proBNP	MR-proANP
Острый	<100 пг/мл*	<300 пг/мл	<120 пг/мл**
Постепенный	<35 пг/мл	<125 пг/мл	-

Примечание: * — <50 пг/мл для пациентов с индексом массы тела >35 кг/м², ** — по данным Рекомендаций Европейского общества кардиологов [4].

ривается как менее значимый маркер СН благодаря своему быстрому периоду полувыведения, его стабильный фрагмент MR-proANP имеет более устойчивую концентрацию и может использоваться в качестве надежного биомаркера [16].

Согласно результатам исследования PRIDE, MR-proANP являлся независимым предиктором диагноза СН в модели, включавшей NT-proBNP (отношение шансов (ОШ) 4,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,11-8,92, $p<0,001$), и позволял корректно классифицировать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты предварительной диагностики СН [17, 20]. Таким образом, использование MR-proANP в комбинации с BNP или NT-proBNP имеет более высокую диагностическую точность, нежели применение каждого из этих биомаркеров по отдельности.

Тропонины. Исследование уровня тропонинов рекомендовано для выявления инфаркта миокарда как возможной причины острой декомпенсации СН [18]. При стабильном же течении хронической СН, учитывая отсутствие конкретного способа терапевтического воздействия для улучшения прогноза в подгруппе пациентов с повышенным содержанием данного биомаркера, необходимость рутинного контроля уровня тропонинов однозначно не определена [19].

ST-2. ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, член семейства рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1), имеющий 2 изоформы: растворимую (sST2) и мембран-связанную (ST-L). Повышенная концентрация в крови sST-2 ассоциирована с неблагоприятными исходами при сердечно-сосудистых заболеваниях и в популяции в целом. Именно эта изоформа и будет рассматриваться в обзоре.

Диагностическая роль ST-2 несколько уступает его прогностическому значению. Так, в двух исследованиях, включавших пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с жалобами на одышку, ST-2 продемонстрировал худшие результаты в диагностике СН по сравнению с BNP. Однако в другом исследовании, включавшем 995 пациентов, диагностическая ценность ST-2 была аналогична BNP, а их совместное применение позволило поставить правильный диагноз дополнительно у 2 пациентов [20-21].

Фактор роста и дифференцировки (GDF-15). GDF-15 является участником процессов миокардиального ремоделирования и фиброза, его выработка в кардио-

миоцитах стимулируется метаболическим стрессом [22, 23]. Диагностические свойства GDF-15 преимущественно изучены в исследованиях пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Так, было продемонстрировано, что уровень GDF-15 лучше коррелирует с показателями диастолической дисфункции ЛЖ, чем уровень NT-proBNP, при этом позволяя дополнительно реклассифицировать пациентов в группы с СН и без таковой [24]. Преимущества GDF-15 в диагностике СН с сохраненной ФВ были показаны и в другом исследовании [25], а совместное использование двух вышеуказанных биомаркеров значительно повышало точность диагностики СН.

Прогностическая роль молекулярных биомаркеров и стратификация риска

В Рекомендациях Российского кардиологического общества к числу факторов, влияющих на прогноз, отнесены: аденомедуллин, натрий-уретические пептиды, вазопрессин/ко-пептин, провоспалительные цитокины, ST-2, галектин-3, маркеры баланса коллагена и маркеры ренин-ангиотензиновой системы [15]. При этом наибольший объем доказательных данных накоплен для BNP/NT-proBNP, маркеров некроза миокарда, ST-2 и галектина-3 [4].

Натрий-уретические пептиды. В метаанализе 19 исследований прогностического значения BNP было показано, что увеличение концентрации на 100 пг/мл сопровождается 35% увеличением относительного риска смерти (95% ДИ 22-49%, $p=0,096$) [26]. Изначально повышенный уровень NT-proBNP являлся предиктором отдаленных (1 год) летальных исходов; при этом повышенный уровень пептидов, сохранявшийся после лечения, был еще более значимым предиктором неблагоприятных событий, чем при поступлении в стационар [27-28].

Имеются данные о прогностической значимости MR-proANP, сходной с BNP или NT-proBNP. При этом серийное определение концентрации MR-proANP дополнительно повышало его прогностическое значение [29]. Совместное использование биомаркера с NT-proBNP также обеспечивало более высокую прогностическую точность [30].

Галектин-3. Галектин-3 представляет собой β -галактозид-связывающий белок, участвующий в процессах фиброза и ремоделирования миокарда.

В исследовании COACH изучалась прогностическая роль галектина-3 у пациентов, госпитализированных по поводу хронической СН. В субанализе, включавшем 591 пациента как со сниженной, так и с сохранённой ФВ ЛЖ, через 18 мес. наблюдения было установлено, что галектин-3 является независимым предиктором смерти и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН, при этом большее прогностическое значение отмечалось у пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ [31].

В исследовании DEAL-HF, включавшем 232 пациента с хронической СН III-IV функционального класса, результаты анализа ROC кривой уровня смертности для галектина-3 в течение 6,5 лет наблюдения ($AUC = 0,612$, $p = 0,004$) был сравним с NT-proBNP ($AUC = 0,611$), однако галектин-3 оставался наиболее существенным предиктором смертности даже после поправки по ковариантам возраста, пола, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и NT-proBNP [32]. Результаты более длительного периода наблюдения пациентов в исследовании DEAL-HF ($8,7 \pm 1$ лет) продемонстрировали не только прямую зависимость уровня галектина-3 и показателей смертности в течение всего периода наблюдения, но также и эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ (динамики изменения конечно-диастолического объема), что не наблюдалось при анализе концентрации NT-proBNP [33].

Роль серийной оценки уровня галектина-3 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивалась по данным 2 крупных когортных исследований: ранее отмеченного COACH (в подгруппе 324 пациентов) и CORONA ($n = 1329$). Было показано, что пациенты, у которых исходно низкий уровень галектина-3 ($< 17,8$ нг/мл) возрастал в динамике через 3 мес. (CORONA) или через 6 мес. (COACH), имели достоверно большую смертность и частоту госпитализации по поводу декомпенсации СН. По данным исследования CORONA статистически достоверное прогностическое значение имело увеличение уровня галектина-3 через 3 мес. более чем на 15%: в этой когорте пациентов отмечалось 50% увеличение риска смерти и госпитализации по сравнению с пациентами со стабильным показателем галектина-3 в динамике независимо от возраста, пола, наличия сахарного диабета, ФВ ЛЖ, расчётной СКФ и уровня NT-proBNP ($OR\ 1,500$; 95% ДИ $1,173-1,917$; $p = 0,001$) [34-35].

ST-2. Связь повышенного уровня ST-2 с увеличением смертности как среди пациентов со стабильным течением хронической СН, так и с острой декомпенсацией СН, была продемонстрирована в целом ряде исследований [36-37]. В исследовании, включавшем 593 пациента с приступами одышки, была выявлена выраженная корреляция между концентрацией ST-2 и ФВ ЛЖ, а также функциональным классом СН. Прогностическое значение биомаркера было доказано как у пациентов с острой декомпенсацией СН ($OR = 9,3$, $p = 0,003$), так и в целой когорте пациентов с одышкой

($OR = 5,6$, $p < 0,001$), которое превосходило таковое у NT-proBNP: AUC для прогнозирования летального исхода в течение года $0,80$ ($p < 0,001$). При этом комбинация этих биомаркеров обеспечивала более высокую точность в прогнозировании смерти, чем каждый из биомаркеров по отдельности [38].

Особый интерес в плане дизайна и результатов представляет одно из недавних исследований, посвящённых оценке серийного мониторинга уровня ST-2 у стабильных пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, получавших оптимальную фармакотерапию. Плазменная концентрация двух биомаркеров — NTproBNP и ST-2 — определялась исходно, а также через 1, 3 и 6 мес. после начала лечения. ROC-анализ показал, что только абсолютные концентрации ST-2 во все изучаемые временные сроки продемонстрировали достоверные различия между пациентами, достигшими и не достигшими первичной конечной точки через 6 мес. наблюдения. Кроме того, уровень изменения биомаркеров между исходным значением и по истечении 6 мес. достоверно отличался по концентрации ST-2 ($AUC = 0,738$; 95% ДИ $0,584-0,971$) и не имел достоверных различий по уровню NTproBNP ($AUC = 0,425$; 95% ДИ $0,211-0,638$; $p = 0,501$) [39]. Роль серийной оценки ST-2 для улучшения риск-стратификации и влияния терапии изучалась и в отдельных оригинальных исследованиях [40].

Учитывая убедительную доказательную базу, анализ уровня ST-2 недавно был одобрен United States Food and Drug Administration для использования в оценке прогноза пациентов с диагностированной хронической СН [41].

Тропонин. При анализе данных 5284 пациентов из исследований Val-HeFT и GISSI-HF было доказано независимое прогностическое значение вч-Тропонина как важного предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической СН [42].

В другом исследовании, включавшем 876 пациентов с СН со сниженной систолической функцией (средняя ФВ ЛЖ 34%), была продемонстрирована способность вч-Тропонина повышать прогностическое значение NT-proBNP и улучшать точность стратификации риска смерти в данной когорте пациентов [43].

Фактор роста и дифференцировки (GDF-15). Прогностическая роль GDF-15 оценивалась в ограниченном количестве исследований. В группе из 455 пациентов с хронической СН более высокий уровень биомаркера ассоциировался с повышенным уровнем смертности в последующие 2 года; независимое прогностическое значение GDF-15 сохранялось и с учетом поправки на другие факторы риска, включая повышенный уровень NT-proBNP (OR на единицу логарифмической шкалы $2,26$, 95% ДИ $1,52-3,37$, $p < 0,001$) [44]. Результаты анализа данных 1734 пациентов, входивших в исследование Val-HeFT, также подтвердили прогностическую роль GDF-15 [45].

Мультимаркерная стратегия в оценке прогноза

Одним из наиболее актуальных и перспективных направлений в оценке прогностической роли современных биомаркеров СН является мультимаркерная стратегия. В амбулаторном исследовании Penn HF Study, включившем более 1,5 тыс пациентов, изучалась прогностическая роль панели биомаркеров, в том числе миелопероксидазы, BNP, тропонина I, ST-2, креатинина, sFlt-1. При сравнении данной мультимаркерной прогностической шкалы с клинической моделью Seattle Heart Failure Model (SHFM) установлено достоверное преимущество первой: третья часть пациентов с самыми высокими показателями биомаркерной панели имели 14-кратное увеличение риска смерти, трансплантации или имплантации механических вспомогательных устройств ЛЖ по сравнению с пациентами, вошедшими в треть с наименьшими показателями; кроме того, совместное применение мультимаркерной модели и SHFM позволяло реклассифицировать 24,1% пациентов в группу высокого риска [46–47].

В крупном когортном исследовании Barcelona Study, в которое вошли 876 амбулаторных пациентов с хронической СН, в модель из 11 хорошо изученных факторов риска (возраст, пол, ФВ ЛЖ, сахарный диабет, СКФ и др.) включили 3 биомаркера (ST-2, NT-proBNP, вчТропонин I). По результатам исследования выявлено превосходство в сравнении с другими шкалами, например, SHFM. Итогом работы стало создание электронного калькулятора — BCS BioHF, с помощью которого, введя значения указанных биомаркеров, возможно рассчитать одно-, двух- и трехлетний прогноз у конкретного пациента [48].

В исследовании HF-ACTION изучалась прогностическая роль биомаркеров фиброза и миокардиального стресса в когорте 813 пациентов с СН и ФВ ЛЖ менее 35%. Было установлено, что концентрации NT-proBNP, галектина-3 и ST-2 ассоциировались с увеличением риска, как внезапной кардиальной смерти, так и смерти от рефрактерной СН [49].

Анализ рандомизированного контролируемого исследования PROTECT с участием 151 пациента с хронической СН II-IV функционального класса NYHA с ФВ ЛЖ менее 40% показал, что из 3 биомаркеров (ST-2, GDF-15, вч-тропонин T), оцениваемых в динамике, только уровень ST-2 достоверно изменялся параллельно с риском неблагоприятных событий и ремоделирования миокарда [50].

Таким образом, мультимаркерная стратегия представляется более перспективным методом оценки прогноза и стратификации риска неблагоприятных исходов при различных формах СН, чем исследование уровня отдельных молекулярных биомаркеров.

Заключение

Молекулярные биомаркеры на сегодняшний день являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики СН и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные и отражающим особенности патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболевания у конкретного пациента.

Находясь в тесном взаимодействии с патофизиологическими процессами, биомаркеры представляют собой перспективный метод подбора терапевтических мероприятий и мониторинга эффективности лечения.

Мультимаркерная стратегия ведения пациентов с ХСН является многообещающим подходом, существенно изменяющим традиционные взгляды на диагностику и стратификацию риска, и обеспечивающим индивидуальное патофизиологически обоснованное ведение пациентов. Применение биомаркер-управляемого подхода при СН можно оценивать как вектор развития персонализированной кардиологической помощи сложной когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом. Необходимы дальнейшие исследования для разработки алгоритмов и моделей диагностики, риск стратификации и оценки лечения с применением современной биомаркерной панели.

Литература

- Dunlay S, Pereira N, Kushwaha S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(5): 662-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.004
- Gyamdzhan K, Drapkina O. Galectin-3: clinical and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'* 2014; 82 (1): 51-5 Russian (Гямджан К.А., Драпкина О.М., Максимов М.Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2014; 82 (1): 51-5).
- Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2012; 33(14): 1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiology.* 2013; 9(4): 519-34. doi:10.2217/fca.13.32.
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *The American Journal of Medicine.* 2001; 111(4): 274-9. doi:10.1016/s0002-9343(01)00841-5.
- Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
- Costello-Boerrigter L, Boerrigter G, Redfield M, et al. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide in the General Community. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 47(2): 345-53. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.025.
- de Lemos J, McGuire D, Khera A, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J* 2009; 157: 746-53. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.017.
- Goetze J, Mogelvang R, Maage L, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006; 27: 3004-10.
- Ng L, Loke I, Davies J, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 45(7): 1043-50.
- Campbell SM, Fuat A, Summerton N, et al. Diagnostic triage and the role of natriuretic peptide testing and echocardiography for suspected heart failure: an appropriateness ratings evaluation by UK GPs. *British Journal of General Practice [Internet]. Royal*

- College of General Practitioners; 2011 Jul 1; 61(588): 427-35. <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp11x583218>
13. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* [Internet]. BMJ; 2011 Apr 8; 97(12): 959-63. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.220426>
 14. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical Utility of Three B-Type Natriuretic Peptide Assays for the Initial Diagnostic Assessment of New Slow-Onset Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* [Internet]. Elsevier BV; 2011 Sep; 17(9): 729-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.04.013>
 15. Mareev V, Ageev V, Arutunov G, et al. National guidelines on diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Heart Failure* 2013; 7(81): 1-94. Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013; 7(81): 1-94).
 16. Moertl R, Berger R, Struck J, et al. Comparison of Midregional Pro-Atrial and B-Type Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2009 May; 53(19): 1783-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.057>
 17. Shah R, Truong Q, Gaggin H, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European Heart Journal*. 2012; 33(17): 2197-205. doi:10.1093/eurheartj/ehs136.
 18. Thygesen K, Alpert J, White H. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(22): 2173-95. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.011.
 19. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, et al. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart*. 2009; 95(18): 1508-13. doi:10.1136/hrt.2009.170696.
 20. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2007 Aug; 50(7): 607-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014>
 21. Aldous S, Richards A, Troughton R, et al. ST2 Has Diagnostic and Prognostic Utility for All-Cause Mortality and Heart Failure in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Journal of Cardiac Failure*. 2012; 18(4): 304-10. doi:10.1016/j.cardfail.2012.01.008.
 22. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006; 98: 351-60. <http://dx.doi.org/10.1161/01.res.0000202805.73038.48>
 23. Kempf T, Wollert K. Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2009; 5(4): 537-47. doi:10.1016/j.hfc.2009.04.006.
 24. Baessler A, Strack C, Rousseva E, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *European Journal of Heart Failure*. 2012; 14(11): 1240-8. doi:10.1093/eurjhf/hfs116.
 25. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12(12): 1309-16. doi:10.1093/eurjhf/hfq151.
 26. Doust J. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005; 330(7492): 625-0. doi:10.1136/bmj.330.7492.625.
 27. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, et al. Lowered B-Type Natriuretic Peptide in Response to Levosimendan or Dobutamine Treatment Is Associated With Improved Survival in Patients With Severe Acutely Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(25): 2343-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.058.
 28. Kociol R, Horton J, Fonarow G, et al. Admission, Discharge, or Change in B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Outcomes: Data From Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF) Linked to Medicare Claims. *Circulation: Heart Failure*. 2011; 4(5): 628-36. doi:10.1161/circheartfailure.111.962290.
 29. Miller W, Hartman K, Grill D, et al. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart*. 2011; 98(5): 389-94. doi:10.1136/heartjnl-2011-300823.
 30. von Haehling S, Jankowska E, Morgenthaler N, et al. Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(20): 1973-80. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.012.
 31. Lala R, Puschita M, Darabantiu D, et al. Galectin-3 in heart failure pathology — “another brick in the wall”? *Acta Cardiol* 2015; 70(3): 323-31.
 32. de Boer R, Lok D, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Annals of Medicine*. 2011; 43(1): 60-8. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
 33. Lok D, Van Der Meer P, de la Porte P, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99(5): 323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y.
 34. Lok D, Lok S, Bruggink-André de la Porte P, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2012; 102(2): 103-10. doi:10.1007/s00392-012-0500-y.
 35. van der Velde A, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure: Data From CORONA and COACH. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6(2): 219-26. doi:10.1161/circheartfailure.112.000129.
 36. Pascual-Figal D, Ordoñez-Llanos J, Tornel P, et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(23): 2174-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041.
 37. Broch K, Ueland T, Nymo S, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012; 14(3): 268-77. doi:10.1093/eurjhf/hfs006.
 38. Rehman S, Mueller T, Januzzi J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(18): 1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
 39. Piper S, Sherwood R, Amin-Youssef G, et al. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015; 178: 284-91. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.097.
 40. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi J, et al. Soluble ST2 Monitoring Provides Additional Risk Stratification for Outpatients With Decompensated Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010; 63(10): 1171-8. doi:10.1016/s1885-5857(10)70231-0.
 41. Schmitter D, Cotter G, Voors A. Clinical use of novel biomarkers in heart failure: towards personalized medicine. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 369-81. doi:10.1007/s10741-013-9396-5
 42. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial Measurement of Cardiac Troponin T Using a Highly Sensitive Assay in Patients With Chronic Heart Failure: Data From 2 Large Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2011; 125(2): 280-8. doi:10.1161/circulationaha.111.044149.
 43. de Antonio M, Lupon J, Galan A, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2012; 163(5): 821-8. doi:10.1016/j.ahj.2012.03.004.
 44. Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(11): 1054-60. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.091.
 45. Anand I, Kempf T, Rector T, et al. Serial Measurement of Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure: Relation to Disease Severity and Prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010; 122(14): 1387-95. doi:10.1161/circulationaha.109.928846.
 46. Ky B, French B, Levy W, et al. Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012; 5(2): 183-90. doi:10.1161/circheartfailure.111.965020.
 47. Bayes-Genis A, Richards A, Maisel A, et al. Multimarker Testing With ST2 in Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015; 115(7): 76B-80B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.045.
 48. Lupón J, de Antonio M, Galán A, et al. Combined Use of the Novel Biomarkers High-Sensitivity Troponin T and ST2 for Heart Failure Risk Stratification vs Conventional Assessment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88(3): 234-43. doi:10.1016/j.mayocp.2012.09.016.
 49. Ahmad T, Fiazat M, Neely B, et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014; 2(3): 260-8. doi:10.1016/j.jchf.2013.12.004.
 50. Gaggin H, Szymonifka J, Bhardwaj A. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; 2(1): 65-72. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.

ГИДРОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МИОКАРДА

Милоков В. Е.^{1,2}, Жарикова Т. С.¹

На сегодняшний день болезни сердца и сосудов являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения. Современные представления об ангиоархитектонике миокарда не раскрывают в полной мере связь анатомии коронарных сосудов с их функцией с позиций обеспечения достаточности веночного кровоснабжения на тканевом уровне. Фильтрационные течения жидкости в неоднородных пористых средах широко распространены в природе и технике и привлекают повышенный интерес исследователей. При этом во множестве работ описывается фильтрация в многослойных и неоднородных грунтах. Миокард и питающие его сосуды можно представить в виде модели пористой среды, к которой применимы гидродинамические законы, используемые для оценки перфузии жидкости через пористые среды, что еще не использовалось для кровоснабжения органов и тканей организма человека. Предлагается направление совместной исследовательской работы врачей и физиков-гидродинамиков для получения результатов, позволяющих оценить организацию сосудистой сети и гидродинамические условия кровоснабжения сердца, что позволит обосновать единые критерии определения границ нормы и градиацию уровней нарушения перфузии миокарда, объективизировать патогенетические подходы лечения пациентов кардиологического профиля.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 92–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-92-95>

Ключевые слова: миокард, коронарные сосуды, капилляры, гидродинамика, фильтрация, неоднородная пористая среда.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²Институт усовершенствования врачей МУНКЦ им. П. В. Мандрыка МО РФ, Москва, Россия.

Милоков В. Е. — д.м.н., профессор кафедры анатомии человека лечебного факультета, профессор кафедры военно-полевой хирургии, Жарикова Т. С. — ассистент кафедры анатомии человека лечебного факультета.

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

Рукопись получена 13.05.2015
 Рецензия получена 03.06.2015
 Принята к публикации 10.06.2015

HYDRODYNAMIC FUNDAMENTALS FOR PHYSICAL-MATHEMATICAL MODEL OF MYOCARDIUM CIRCULATION

Milyukov V. E.^{1,2}, Zharikova T. S.¹

Currently the diseases of heart and vessels are the primary cause of disability and mortality. Recent understanding of myocardial angioarchitectonics does not reveal fully the relation of coronary anatomy with their function related to their aim for sufficient blood supply in coronary system at tissue level. Filtration liquid currents in non-homogenic porous mediums are widely spread in nature and technology and highly attractable for researches. Also, there is broadly discussed filtration in multilayered non-homogenic grounds. Myocard and its vessels can be represented as the model of porous medium, towards which the hydrodynamic laws can be applied, that are in use for liquid perfusion assessment in porous mediums perfusion. This has never been applied to circulation of a human organs and tissues. The direction is presented for collaboration of physicians and physics-hydrodynamicians to obtain results for better assessment of vascular organization net and hydrodynamical circumstances of the heart circulation, which might further

lead to universalized criteria for reference ranges definition and myocardium perfusion levels of disorder; to objectify pathogenetic approaches to cardiovascular patients treatment.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 92–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-92-95>

Key words: myocardium, coronary vessels, capillaries, hydrodynamics, filtration, non-homogenic porous medium.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²P. V. Mandryka Institute of Physicians Improvement of MESCC, Moscow, Russia.

Кардиоваскулярные заболевания являются одной из главных причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения по всему миру и вносят ощутимый вклад в повышение затрат государств на здравоохранение [1]. Так, ишемическая болезнь сердца распространена во многих странах мира, особенно — в индустриально развитых (страны Европы, США, Австралия, Япония) [2–4]. В настоящее время для определения стратегии лечения кардиоваскулярных заболеваний и контроля его эффективности существуют различные подходы [5]. Для грамотного и своевременного применения избранного метода лечения пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями необходимо четкое представление об анатомии коронарных сосудов и уровне перфузии миокарда у каж-

дого конкретного больного. При этом очевидно, что для объективной оценки гемодинамики по сосудистой системе сердца и описания законов перфузии необходимо использовать гидродинамические основы физико-математической модели кровоснабжения миокарда.

Сердце кровоснабжают две коронарные артерии — правая и левая, — которые берут свое начало от соответствующих синусов аорты. Левая коронарная артерия отходит от левого аортального синуса, проходит между легочной артерией и левым ушком предсердия, располагаясь под эпикардом, и делится на две ветви: переднюю межжелудочковую и более крупную — огибающую, которая переходит на заднюю поверхность сердца и располагается в венечной

борозде. Нередко встречается и третья (диагональная) ветвь, отходящая от огибающей ветви или от угла между обеими главными ветвями. Ветви левой коронарной артерии снабжают кровью левую половину сердца, всю переднюю и часть задней стенки правого желудочка, а также передний отдел межжелудочковой перегородки. Правая коронарная артерия, берущая начало от правого синуса аорты, располагаясь также под эпикардом, между ушком правого предсердия и артериальным конусом, огибает правый (острый) край сердца и по венечной борозде направляется на его заднюю поверхность, образуя заднюю межжелудочковую ветвь. Ветви правой коронарной артерии снабжают кровью правую половину сердца, а также межпредсердную перегородку и заднюю часть межжелудочковой [6, 7].

Сети ветвей венечных артерий по-разному располагается относительно слоев стенок сердца. Имеются данные, что коронарные артерии ориентированы перпендикулярно плоскости расположения мышечных пучков в среднем слое миокарда, а в наружном и глубоком — по ходу мышечных пучков [8]. Таким образом, в стенках сердца можно выделить несколько различно пространственно ориентированных сосудистых сетей, однако отсутствуют данные, какого порядка ветвления и диаметра эти сосуды.

Следовательно, пространственное расположение венечных артериальных сосудов и их ветвей можно представить в виде системы артериальных сетей, имеющей три уровня. Первый уровень, или отдел, — магистральные ветви коронарных артерий, которые располагаются на поверхности сердца под эпикардом, что обеспечивает минимизацию компрессии этих сосудов при сокращении сердечной мышцы в результате функциональной деятельности сердца. От них отходят сосуды второго уровня — сосуды, следующие перпендикулярно поверхности слоев миокарда и прободающие все его слои. От них отходят, в свою очередь, сосуды к мышечным волокнам, и сети, образуемые этими сосудами, располагаются параллельно друг другу между тремя слоями миокарда. Этот третий уровень — обменный — включает в себя сосуды гемомикроциркуляторного русла, которые являются комплексом кровеносных микрососудов, регулирующих кровенаполнение и перфузию тканей сердца [7-9]. Сосудистыми элементами гемомикроциркуляторного русла являются артериолы, прекапилляры, капилляры (обменные сосуды), посткапилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы. Диаметр артериол составляет 50-100 мкм, капилляров — около 7 мкм, причем диаметр венозной части капилляров может быть в 1,5-2 раза шире, чем у его артериальной части, а посткапиллярные венулы, имеющие диаметр 8-30 мкм, переходят в собирательные венулы (диаметр 30-50 мкм), а затем — в мышечные венулы (диаметр 50-100 мкм) [9].

Фильтрационные течения жидкости в неоднородных пористых средах широко распространены в природе и технике и постоянно привлекают повышенный интерес исследователей. Множество работ посвящено изучению фильтрации в многослойных и неоднородных грунтах [10]. Теоретически исследована фильтрация несжимаемой жидкости в неоднородной пористой среде. С учетом различных инерционных эффектов обоснованы уравнения фильтрации. С этой целью пористая среда рассматривалась как совокупность капилляров. Для установления связи расхода жидкости с градиентом давления учитываются потери давления вследствие извилистости капилляра, непостоянства размеров поровых каналов, пересечения капилляров и вследствие систематического расширения капилляров [11].

Изучены и описаны закономерности, которые применяются для оценки возможности перфузии жидкости через пористые среды, однако эти законы до настоящего времени не рассматривались применительно к тканям живого организма. По нашему мнению, сердечная мышца также может быть представлена как модель пористой среды, движение жидкости — крови — в которой подчиняется законам физики и может иметь математическую объективную оценку. В этой модели пористой среды стенок сердца, которая, так же, как и в геологии, характеризуется неоднородной системой первичных пор, имеется система трещин, каналов и каверн, которые могут быть описаны как функционирующие и нефункционирующие артериоло-венулярные анастомозы, функционирующие и нефункционирующие капилляры миокарда. Поровые пространства мы предлагаем сравнивать с капиллярами.

Моделирование пористых сред и их классификация в геологии и гидродинамике производится по двум основным направлениям: геометрическому и механическому. Среди геометрических моделей пористых сред выделяют гранулярные (поровые) и трещиноватые среды. В трещиноватых средах микротрещины сообщают эти пустоты между собой и способствуют фильтрации (прохождению) жидкостей. Ведущую роль в фильтрации жидкости в таких средах играет система микротрещин, сообщающей эти пустоты между собой [12]. Мы также предлагаем сравнивать их с капиллярами. Трещиноватые пористые среды представляют собой систему, где пористые блоки играют роль “зерен”, а трещины — роль извилистых “пор”, что также позволяет сравнивать такие среды с миокардом, где мышечные волокна (клетки) можно принять за пористые блоки, а капилляры и артериоло-венулярные анастомозы — за трещины (поры). Емкость и фильтрация в пористой среде зависят от структуры порового пространства между зернами породы, а среды являются индивидуальными, что также позволяет проследить аналогию с сердеч-

ной мышцей, имеющей различную толщину и индивидуальные особенности расположения питающих ее сосудов у каждого человека. Кроме того, в пористых средах имеются тупиковые поры, которые в нашем случае можно сравнить с нефункционирующими капиллярами.

К механическим моделям пористых сред относят упругие (кулоновские) среды, которые линейно изменяют объем пор под действием нагрузки и полностью восстанавливают его после разгрузки. Поскольку артериальная система способна регулировать приток крови и изменять диаметр сосудов, несущих артериальную кровь, в зависимости от нагрузки, это еще один признак, свидетельствующий в пользу сходства структуры пористых сред и миокарда. Необходимо учесть растяжимость стенок сосудов, их эластичность и способность к восстановлению формы, т.е. диаметра.

В связи с тем, что к пористым средам относятся базальты, песчаники и известняки, движение жидкости в которых хорошо исследовано, мы предполагаем, что данные законы будут действовать и в случае применения их для описания гемодинамики в стенках сердца, что позволит использовать законы гидродинамики для оценки кровоснабжения сердечной мышцы. Изучение миокарда в качестве модели пористой среды, которая имеет множество пор, трещин, каналов и каверн, позволит оценить степень (уровень) организации сети коронарных сосудов у конкретного пациента и сделать вывод о том, насколько интенсивно и адекватно потребностям миокарда происходит его кровоснабжение у больных кардиоваскулярными заболеваниями.

По аналогии с пористостью в трещиноватых средах используют термин “трещиноватость”. При описании пористости говорят о полной пористости, когда учитываются все поры, и активной пористости, когда учитывают только единую систему соединенных между собой пор и могут быть заполнены жидкостью. В нашем случае миокард — это среда с активной пористостью, где поры заполняются кровью. Кроме того, существует такой показатель, как “просветность”, обозначающий отношение площади активных пор (т.е. сообщающихся с другими пространствами) в любом сечении, проходящем через данную точку, ко всей площади сечения [12]. Соответственно, просветность равна пористости. Помимо этого, для описания трещиноватых сред используются такие параметры, как средняя длина трещин, а также раскрытость трещин, в нашем случае — доля функционирующих капилляров. Отношение длины всех трещин, находящихся в данном сечении трещинной породы к удвоенной площади сечения называется густотой трещин [12]. Для сравнения с терминами, применяемыми в геологии, мы предлагаем в миокарде в качестве аналога этого параметра при-

менять плотность капиллярной сети на единицу площади или единицу объема образца миокарда.

Функциональную оценку интрамуральной сосудистой системы миокарда возможно провести с применением такого гидродинамического термина, как проницаемость — т.е. способность образца породы пропускать через себя жидкость при перепаде давления, а в нашем случае — образца ткани (миокарда) пропускать кровь. Данная модель кровоснабжения миокарда предлагается впервые. Поскольку проницаемость рассчитывается, исходя из разности давлений, длины сосудов, вязкости крови и скорости фильтрации, что у всех людей является относительно постоянной величиной, можно предположить, что, возможно, в норме коэффициент проницаемости будет постоянным у здоровых людей. Однако требуются дальнейшие исследования как для определения значения этой величины, так и возрастной динамики, и ее изменений в зависимости от половой принадлежности. Проницаемость пород в геологии описывается тензорной величиной, для определения которой разработаны различные аналитические и численные методы [13]. Таким образом, в случае описания миокарда для расчета значения проницаемости возможно применение различных численных методов и компьютерных программ.

В свою очередь, фильтрация позволяет оценить действующее в данный момент капиллярное русло. В простейшем случае для описания скорости фильтрации используется закон Дарси — отношение произведения градиента давления и проницаемости к вязкости крови или же отношение расхода крови к площади его поперечного сечения [14]. При малых скоростях фильтрации проявляются неньютоновские реологические свойства жидкости. Известно, что кровь — неньютоновская жидкость из-за наличия эритроцитов, способных образовывать агрегаты. Обменным звеном системы гемомикроциркуляторного русла в тканях и органах человека являются капилляры. Недостаточно хорошо изучен вопрос о количестве сосудов на единицу площади или объема сердечной мышцы. Известно лишь, что количество капилляров составляет примерно 2500–3000 на 1 мм³ [9]. Термин “пористость” применим к сосудам гемомикроциркуляторного русла, однако пористость не всегда соответствует показателю функционально действующих капилляров, поскольку количество функционирующих капилляров в миокарде изменяется под действием нагрузки. Следовательно, количество функционирующих капилляров — это переменная величина. Зависимость этой величины от других параметров, характеризующих данную среду (модель), может быть описана на основе законов гидродинамики.

Таким образом, строение гемомикроциркуляторного русла сердца, а, возможно, и всей коронарной

системы, дает возможность представить миокард в качестве пористой среды с щелевыми пространствами и, следовательно, применить по отношению к этой модели законы гидродинамики, используемые для оценки перфузии жидкости через пористые среды, описать гемодинамику миокарда на основе создания физико-математической модели. Очевидна необходимость совместной исследовательской

работы врачей и физиков-гидродинамиков для получения результатов, позволяющих оценить организацию сосудистой сети (системы) сердца, что позволит предложить единые критерии определения адекватности перфузии миокарда, выработать патогенетически обоснованные подходы к определению лечебной тактики и повысить эффективность лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Литература

1. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. World Health Organization, 2007; 86 p.
2. Mazurov VI, Shostak MS. Peculiarities of coronary heart disease in men with metabolic syndrome. Medical academic journal 2012; 12 (4): 7-14. Russian (Мазуров В.И., Шостак М.С. Особенности течения ишемической болезни сердца у мужчин с метаболическим синдромом. Медицинский академический журнал 2012; 12 (4): 7-14).
3. Chazov EI. Thiazide diuretics in treatment of the hypertensive patients. Sechenov gazette 2010; 2: 8-13. Russian (Чазов Е.И. Тиазидные диуретики в лечении больных артериальной гипертензией. Сеченовский вестник. 2010; 2: 8-13).
4. Perioperative rehabilitation of patients with complicated forms of ischemic heart disease. ed. V.V. Plechev. Ufa; 2012. Russian (Периоперационная реабилитация больных осложненными формами ишемической болезни сердца. Под ред. проф. В.В. Плечева. Уфа, 2012. 336 с.)
5. Cardiovascular disease prevention. Translating evidence into action. Geneva, World Health Organization, 2005.
6. Muresian H. The clinical anatomy of coronary arteries. Bucharest. Publishing: Editura Enciclopedica; 2009.
7. Fal'kovskiy G.E. The structure of the heart and anatomical bases of its function. Moscow: Publishing of Bakoulev center for cardiovascular surgery; 2014. Russian (Фальковский Г.Э. Строение сердца и анатомические основы его функции. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. 217 с.).
8. Sinelnikov RD, Sinelnikov YR, Sinelnikov AY. Atlas of human anatomy. In 4 volumes. Moscow. Publishing "Novaya volna", 2014. Russian (Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека. В 4 томах. Том 3. М.: Новая волна, 2014).
9. Manual of Histology. Ed. by R. Danilov. Saint Peterburg. Publishing "SpecLit", 2011. Russian (Руководство по гистологии. Под ред. Р.К. Данилова. В 2-х томах. СПб.: "СпецЛит", 2011. 831 с.).
10. Golubev GV, Tumashev GV. Incompressible fluid filtering in a heterogeneous porous medium. Kazan. Publishing "Kazan", 1972. Russian (Голубев Г.В., Тумашев Г.В. Фильтрация несжимаемой жидкости в неоднородной пористой среде. Казань: Казан. ун-т, 1972. 195 с.).
11. Siraev RR. Fluid filtering in a heterogeneous porous medium. Fundamental researches. 2013; 11: 451-5. Russian (Сираев Р.Р. Фильтрация жидкости в неоднородной пористой среде. Фундаментальные исследования. 2013; 11: 451-5).
12. Basniev KS, Vlasov AM, Kochina IN, et al. Underground hydromechanics. Moscow. Publishing "Nedra", 1993. Russian (Басниев К.С., Власов А.М., Кочина И.Н., Максимов В.М. Подземная гидромеханика: Учебник для вузов. М.: Недра, 1993. 416 с.).
13. Masket M. Homogeneous fluid flow in a porous medium. Moscow-Izhevsk., 2004 Russian (Маскет М. Течение однородных жидкостей в пористой среде. Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2004. 628 с.).
14. Bagov RA, Tsej R. On the fundamental ideas of the theory of filtration and the main stages of its development. Gazette of Adygeya State university. Episode 4: The natural-mathematics and technical sciences. 2007; 4: 72-4. Russian (Баров Р.А., Цей Р. Об основных понятиях теории фильтрации и основных этапах ее развития Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2007; 4: 72-4).

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: МЕСТО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ватутин Н. Т.^{1,2}, Смирнова А. С.^{1,2}, Гасендич Е. С.¹

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире. Особую актуальность в условиях продолжающегося старения населения приобретает коморбидность указанных состояний, что обусловлено наличием феномена взаимного отягощения и значительным ухудшением прогноза у таких пациентов. Современные подходы в терапии хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности в последние годы позволили достичь определенного успеха в контроле этих заболеваний и повышении качества жизни пациентов. Однако при их сочетании возникают трудности в применении стандартной терапии у таких больных.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 96–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-96-104>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;

²Институт неотложной и восстановительной медицины им. В.К. Гусака, Донецк, Украина.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Смирнова А. С.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Гасендич Е. С. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии.

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

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, NT-proBNP — мозговой тип натрий-уретического пептида BNP N-терминальный предшественник, ОФВ₁/ФЖЕЛ — соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких, БАБ — β-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГ — легочная гипертензия, ХЛС — хроническое легочное сердце, ГКС — глюкокортикостероидные препараты, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФДЭ-4 — ингибиторы фосфодиэстеразы-4.

Рукопись получена 27.04.2016

Рецензия получена 28.04.2016

Принята к публикации 10.05.2016

CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN: ROLE OF CHRONIC PULMONARY OBSTRUCTIVE DISEASE

Vatutin N. T.^{1,2}, Smyrnova A. S.^{1,2}, Gasendich E. S.¹

Pathology of cardiovascular and respiratory systems still predominates the structure of morbidity and mortality all over the world. Especially it is important due to continuous senilization of inhabitants and comorbidity, which is characterized by relevant complication of the conditions by each other and serious worsening of prognosis in such patients. Contemporary approaches for therapy of chronic obstructive lung disease and chronic heart failure during last years led to achievement of some success in control of these diseases and improvement of life quality. However in their combined course there are difficulties in standard therapy application to such kind of patients.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 96–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-96-104>

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery. Donetsk, Ukraine.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной летальности во всем мире, составляя 17,3 млн смертей в год, число которых, как ожидается, в ближайшие годы существенно возрастет [1]. Так, в Российской Федерации в 2011 г ССЗ стали причиной более чем половины всех случаев смерти. При этом летальность, обусловленная ишемической болезнью сердца (ИБС), составляет 53% от общего числа смертей, вызванных патологией системы кровообращения [2], а половина пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) умирает в течение первых 5 лет после госпитализации по поводу ее декомпенсации [3]. Кроме того, ХСН резко ухудшает качество жизни пациентов. Из все, широко распространенных, хронических заболеваний именно она наиболее негативно влияет на повседневную жизнедеятельность человека [4, 5]. Следует отметить, что нега-

тивное влияние сердечно-сосудистой патологии и ХСН, в частности, на прогноз и качество жизни пациентов нередко отягощается наличием сопутствующей бронхо-легочной патологии, что в значительной мере увеличивает риск неблагоприятных исходов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из ведущих причин снижения качества жизни, работоспособности и инвалидизации населения. По данным ряда исследований [6, 7], распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет варьируется от 7 до 18,2%. Ежегодно ХОБЛ является причиной смерти около 3 млн человек, а по прогнозам экспертов ВОЗ к 2030 г. ХОБЛ будет занимать 4-е место среди других причин летальности ввиду распространяющейся эпидемии курения [8].

В настоящее время ХОБЛ рассматривают как системное заболевание с множественными внелегочными проявлениями, которые, в ряде случаев, и определяют прогноз для пациентов. Так, распространенность ХСН у пациентов с ХОБЛ существенно выше, чем в общей популяции, и у лиц старших возрастных групп достигает 62%, а 15-летняя выживаемость таких пациентов составляет не более 25% [9]. При этом снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на каждые 10% ассоциируется с возрастанием риска сердечно-сосудистой смерти на 28% [10]. В соответствии с данными крупных эпидемиологических исследований, ведущей причиной летальности у больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а ИБС и ХСН [11].

В то же время отмечается и обратная зависимость, а именно — влияние ХСН на развитие обострений ХОБЛ. В свою очередь, частота обострений не только влияет на качество жизни, но и в значительной степени определяет прогноз для таких пациентов. Как показали результаты исследования, причиной обострения ХОБЛ, требующей госпитализации, более чем в 40% случаев явилась дестабилизация ХСН [12].

Патогенетические механизмы

Развитие и прогрессирование ХСН и ХОБЛ объединено рядом факторов, к которым можно отнести мужской пол, курение, избыточную массу тела, низкую физическую активность, обструктивное апноэ во сне, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения, нежелательные эффекты некоторых лекарственных средств. Следует отметить, что взаимное прогрессирование ХСН и ХОБЛ основывается и на общности некоторых звеньев патогенеза: системный воспалительный ответ, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и т.д.

При ХОБЛ в наибольшей степени проявляется тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких. Ремоделирование миокарда, возникающее в ответ на повреждение, приводящее к изменению его геометрии, нарушению сократимости, нередко определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких.

Все вышесказанное позволяет создать картину порочного круга взаимной коморбидности ХОБЛ и ХСН. Обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ и оксидативный стресс, ведет к ухудшению коронарного кровотока вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития синдрома гиперкоагуляции и нарушения эндотелиальной функции сосудов. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы муко-

цилиарного клиренса. В свою очередь нарушение мукоцилиарного клиренса способно приводить к обострению ХОБЛ как вследствие усиления обструкции, так и в результате активации микрофлоры [12].

Клиника

Клинические проявления ХСН и ХОБЛ весьма схожи. Такие жалобы, как одышка, нехватка воздуха при физической нагрузке, предъявляют пациенты как с одной, так и с другой патологией [13]. Важным симптомом, характерным для ХСН, является пароксизмальная ночная одышка, которая обычно отчетливо уменьшается в вертикальном положении, что может служить дифференциальным признаком с приступами удушья, нередко наблюдающимися при ХОБЛ. Кашель, как с продукцией мокроты, так и сухой, преимущественно встречается при ХОБЛ, однако при тяжелом течении ХСН также может отмечаться у ряда пациентов. Повышенная утомляемость, депрессивная и тревожная симптоматика являются довольно распространенными как среди больных ХОБЛ, так и ХСН.

Данные физикального исследования

Объективное исследование сердца у больных ХОБЛ мало информативно ввиду наличия легочной гиперинфляции, что может затруднить идентификацию и оценку таких патогномичных для ХСН объективных клинических признаков, как двусторонние влажные хрипы в нижних отделах легких, расширение перкуторных границ сердца и даже III протодиастолический тон. Интересной и недостаточно освещенной проблемой является возможность гипердиагностики ХОБЛ у пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсированной ХСН на основании аускультативной картины бронхообструкции, обусловленной наружной компрессией бронхов, набуханием их слизистой и гиперреактивностью на фоне интерстициального отека легких. Подобного рода бронхообструкция является преходящим феноменом, исчезающим после стабилизации гемодинамики.

Тем не менее, существуют определенные ключи объективного исследования, которые помогают в дифференциальной диагностике. К ним относятся набухание яремных вен, хрипы в легких и периферические отеки (свидетельствует в пользу ХСН). К другой группе признаков относятся тахипноэ, цианоз, утолщение концевых фаланг пальцев, деформация грудной клетки (например, «бочкообразная грудная клетка» при ХОБЛ). Если пациент имеет вид «синюшного одутловатика» или «розового пыхтельщика», можно думать о хронических заболеваниях легких (по обструктивному или эмфизематозному типу, соответственно).

Инструментальная и лабораторная диагностика

Обзорная рентгенография органов грудной клетки не является чувствительным методом для диагностики сочетания ХОБЛ и ХСН. С одной стороны, эмфизема или гиперинфляция легких могут маскировать тень сердца, уменьшая величину кардиоторакального индекса. С другой, свойственные ХОБЛ ремоделирование легочных сосудов и участки изменения плотности легочной ткани, могут имитировать явления застоя и интерстициального отека легких. Несмотря на это, обзорная рентгенография является важным методом для выявления другой патологии, локализуемой в грудной полости.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012г для диагностики ХСН используются стандартные методы: сбор анамнеза, клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, стандартные лабораторные анализы, а также определение уровня натрий-уретического пептида — его мозгового типа (brain natriuretic peptide, BNP) и N-терминального предшественника BNP (NT-proBNP) [14]. Эксперты European Society of Cardiology акцентируют внимание на том, что пороговые значения BNP и NT-proBNP, которые позволяют исключить СН, отличаются у пациентов при остром развитии/декомпенсации СН и при постепенном ее появлении. Так, у больных в острой ситуации критериями исключения СН считаются значения BNP <100 пг/мл и NT-proBNP <300 пг/мл. Для пациентов с постепенным появлением симптомов СН критериями ее исключения считаются значения BNP <35 пг/мл и NT-proBNP <125 пг/мл. При этом чувствительность и специфичность метода определения BNP и NT-proBNP для диагностики СН считается более низкой у больных с медленным появлением/нарастанием ее симптомов. Таким образом, повышение уровня BNP или NT-proBNP у пациентов с известной ХОБЛ, обращающихся по поводу прогрессирующей одышки, свидетельствует о наличии у них ХСН, однако не позволяет определить генез одышки (респираторный или кардиальный).

Выполнение эхокардиографии у больных ХОБЛ также может быть затруднено в связи с наличием плохого акустического окна вследствие гиперинфляции легких. Частота неадекватной визуализации зависит от тяжести ХОБЛ, и по данным ряда исследований, составляет 10-35% [15]. В настоящее время альтернативным методом исследования кардиологических пациентов с сопутствующей ХОБЛ является магнитно-резонансная томография, позволяющая с высокой точностью и безопасностью оценивать объемы и фракцию выброса левого желудочка [16].

Исследование функции внешнего дыхания, выполняющее роль стандарта в оценке степени тяжести ХОБЛ [17], имеет, тем не менее, диагностические ограничения при сочетании с ХСН. Снижение соот-

ношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) менее 0,7 считается ранним и достоверным признаком ограничения воздушного потока при изолированной ХОБЛ даже при сохранении ОФВ₁ более 80% от должной величины. Интересно [13], что ОФВ₁ может обратимо снижаться при декомпенсированной ХСН, отражая наличие феномена преходящей бронхообструкции. Наряду с этим, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ может обнаруживать нормальные значения при сочетании ХОБЛ с декомпенсированной ХСН, характеризующейся повышенной ригидностью легких в условиях их интерстициального отека. Из этого следует, что исследование функции внешнего дыхания у пациентов с ХСН до ликвидации застойных явлений в легких при подозрении на ХОБЛ нецелесообразно. Кроме того, важно понимать, что отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ может снижаться у лиц старше 75 лет без наличия ХОБЛ.

Особенности фармакотерапии ХСН ишемического генеза при сопутствующей ХОБЛ

β-адреноблокаторы. Известно, что некоторые препараты, традиционно используемые при ХСН, отрицательно влияют на течение ХОБЛ, а бронхолитики, без которых трудно представить лечение обструктивного бронхита, могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Поэтому выбор лекарственных средств, применяемых при кардиальной патологии, может быть серьезно ограничен при наличии сопутствующей ХОБЛ. Примером подобного взаимоотношения являются β-адреноблокаторы (БАБ). Главная проблема при выборе препарата группы БАБ — наличие бронхиальной обструкции. Это обусловлено тем, что при их назначении происходит блокада не только β₁-адренорецепторов, которая обуславливает их антиангинальный и антигипертензивный эффект, но и β₂-адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов [18]. После внедрения в клиническую практику высокоселективных БАБ (бисопролол, метопролол, небиволол) ограничение в назначении этой группы препаратов перестало быть однозначным [19-21].

Результаты ряда исследований [22-24] продемонстрировали, что высокоселективные БАБ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений при коморбидности ХОБЛ с ХСН. Более того, получены данные, свидетельствующие, что длительный прием БАБ способствует улучшению выживаемости и снижению риска развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ. Так, использование высокоселективных БАБ 3464-ю пациентами с ХОБЛ 2-4 стадии на протяжении 2-х лет ассоциировалось со снижением числа обострений хронического бронхита (ОР 0,33; 95% ДИ 0,19-0,58, p<0,001) [22]. В другом иссле-

довании [23] назначение БАБ в течение 7 лет 4086 пациентам с ХОБЛ и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе сопровождалось снижением смертности от всех причин. Работа Kubota Y, et al. [24] также продемонстрировала положительное влияние БАБ на уровень летальности у пациентов с ХОБЛ и ХСН. При этом важно отметить, что бисопролол был эффективнее карведилола. Появление БАБ III поколения небиволола, обладающего высокой β 1-селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширило возможности лечения ХСН у больных ХОБЛ. Так, например, добавление небиволола в схему лечения пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ сопровождалось значимым клиническим эффектом и улучшением функционального статуса этой категории больных [25]. В другой работе [26] применение небиволола в дозе 2,5-5 мг/сут. у больных с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем приводило к улучшению показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств. Лечение препаратом практически не влияло на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшало бронхиальную проходимость.

Стоит отметить, что в настоящее время все же недостаточно данных, указывающих на полную безопасность использования данной группы препаратов при наличии бронхиальной обструкции, и их назначение требует дополнительного спирометрического исследования и оценки риска для пациента [27]. Но, несмотря на это, эксперты GOLD (2015) считают, что преимущества назначения кардиоселективных БАБ при ХСН превышают потенциальные риски, связанные с лечением, даже для пациентов с тяжелой ХОБЛ. Поэтому эксперты GOLD рекомендуют проводить лечение ХСН в соответствии со стандартными рекомендациями с единственной оговоркой о применении селективных БАБ [8].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Наличие ХОБЛ не является противопоказанием к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) больным с сопутствующей ХСН. Поэтому, к примеру, при выборе гипотензивного препарата больным ХОБЛ иАПФ следует назначать на общих основаниях. К тому же, имеются данные, что действие иАПФ связано со снижением давления в легочной артерии у больных ХОБЛ, повышением уровня сатурации и физической активности [28]. Эффекты этого класса препаратов опосредованы эндотелиальной протекцией, но также предполагается, что они участвуют в процессе ремоделирования не только сосудов, левого и правого желудочков, но и интерстиция легких [29].

Так, в работе Martiniuc S, et al. [30], оценивающих эффективность эналаприла, фозиноприла и моексиприла у больных ХОБЛ на фоне артериальной гипер-

тензии и ХСН I-II ФК по NYHA, было выявлено значительное снижение давления в легочной артерии ($46,3 \pm 3,3$ и $32,1 \pm 2,6$ мм рт.ст., соответственно, $p < 0,01$). В другой работе было показано [31], что использование иАПФ у курящих с ХОБЛ и ХСН сопровождалось протективным эффектом препаратов против быстрого снижения ОФВ₁ и прогрессирования ХОБЛ.

Однако следует помнить, что одним из нежелательных явлений иАПФ является кашель, который существенно нарушает качество жизни больных ХОБЛ, а в ряде случаев ошибочно рассматривается как обострение легочного заболевания. При этом кашель может развиваться на фоне лечения любым препаратом из группы иАПФ. Данные о том, что некоторые из них реже вызывают упомянутый побочный эффект иАПФ, противоречивы [32]. Доказательство взаимосвязи между приемом препарата и развитием кашля остается сложной проблемой. Кроме того, в ряде случаев кашель действительно может быть обусловлен причинами, не связанными с действием иАПФ (бронхиальная астма, пневмония, хронический бронхит, ларингит, инфекции верхних дыхательных путей, туберкулез легких, левожелудочковая недостаточность, рак легких, митральный стеноз, тромбоэмболия легочной артерии, курение).

Диагностическая трудность в идентификации кашля, обусловленного иАПФ, связана также с тем, что он чаще появляется ночью и иногда усиливается в горизонтальном положении. У больных с застойной сердечной недостаточностью эти явления иногда трудно отличить от проявлений пароксизмальной ночной одышки. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о том, в каких случаях при развитии кашля следует отменять иАПФ. Блокаторы рецепторов ангиотензина II, хотя и являются возможной альтернативой иАПФ в этой ситуации, их преимущества перед иАПФ у этой категории больных не доказаны [33].

Нитраты. Нитраты до настоящего времени остаются одним из основных лекарственных средств антиангинальной терапии при ИБС. Их положительный эффект напрямую связан с увеличением дилатации вен и артериол, устранением спазма коронарных артерий, расширением субэпикардиальных артерий, перераспределением кровотока и усилением перфузии ишемизированных зон миокарда [34]. Нитраты также расширяют сосуды малого круга кровообращения и тем самым снижают давление в системе легочной артерии. Но отсутствие их влияния на тонус бронхов в сочетании с вазодилатирующим эффектом приводит к увеличению шунтирования крови в малом круге, что может усугубить дыхательную гипоксию. Обращает на себя внимание такой побочный эффект нитратов, как способность снижать насыщение гемоглобина кислородом, что также приводит к уменьшению оксигенации тканей.

У больных с легочной гипертензией (ЛГ) применение нитратов может способствовать снижению наполнения левого желудочка и системной гипотензии. Поэтому пациентам с сочетанной патологией (ХОБЛ и ИБС) назначать нитраты следует осторожно — под контролем показателей гемодинамики, газового состава крови и в сочетании с кислородотерапией.

Блокаторы кальциевых каналов. В настоящее время подчеркивается перспективность использования препаратов из группы антагонистов кальция у больных кардиоваскулярной патологией в сочетании с ХОБЛ. У больных ИБС без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция как периферических вазодилататоров способствует улучшению показателей гемодинамики и сократимости миокарда. Важно отметить, что представители этой группы препаратов не ухудшают бронхиальную проходимость. Кроме того, имеются сведения [35, 36], что применение антагонистов кальция приводит к улучшению показателей жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также к снижению давления в легочной артерии у этой категории больных. Так, в работе Яхонтова Д. А. и др. [37] было показано, что у пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ в анамнезе добавление к лечению амлодипина сопровождалось выраженной положительной динамикой как объемных, так и скоростных показателей функции внешнего дыхания. Авторы связали полученные результаты с улучшением гемодинамики малого круга кровообращения под влиянием амлодипина и его непосредственным бронходилатирующим эффектом.

Поскольку ЛГ является частой причиной развития сердечной недостаточности при ХОБЛ, группой авторов было проведено исследование с измерением уровня NT-proBNP у больных с ХОБЛ и ЛГ на фоне приема амлодипина [38]. Результаты работы продемонстрировали достоверное снижение уровня NT-proBNP с 1297 ± 912 пг/мл до 554 ± 5 пг/мл после терапии блокатором кальциевых каналов, что подтвердило потенциальные преимущества лечения вазодилататорами ХОБЛ-индуцированной ЛГ.

Блокаторы рецепторов альдостерона. В последнее время появляется все больше данных о значении и роли РААС в генезе ЛГ и хронического легочного сердца (ХЛС) у больных ХОБЛ. В результате гипоксемии, возникающей вследствие поражения бронхолегочного аппарата, развивается ЛГ и опосредованное ей изменение уровня нейрогормонов. Значительное повышение активности компонентов РААС приводит к еще большей вазоконстрикции, а, следовательно, и к росту давления в легочной артерии. Повышенные уровни альдостерона стимулируют рост гладкомышечных клеток, развитие гипертрофии и фиброза миокарда, вазоконстрикцию и увеличение объема

циркулирующей крови. Таким образом, они запускают механизмы, приводящие к формированию ХЛС [39]. В связи с этим, целесообразным считается добавление к терапии пациентов с ХЛС на фоне ХОБЛ антагонистов альдостероновых рецепторов, а именно спиронолактона. Его применение приводит к накоплению калия в клеточных структурах легочной ткани, препятствует проникновению в них ионов натрия и хлора, что способствует дилатации бронхов и сосудов малого круга кровообращения. Помимо этого, калий как внутриклеточный электролит предотвращает дегидратацию легких и препятствует развитию пневмосклероза и эмфиземы легких.

Избыточное количество альдостерона играет также определенную патофизиологическую роль во взаимосвязи повышенного артериального давления и синдрома обструктивного апноэ сна у больных ХОБЛ [40]. В частности, исследования показали [41, 42], что тучные пациенты имеют более высокий уровень альдостерона, по сравнению с нормостениками. Предполагается [43], что прогрессирование ожирения ведет к увеличению альдостерон-обусловленной предрасположенности тучных людей к резистентной артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, приводит к синдрому обструктивного апноэ сна у больных ХОБЛ.

Таким образом, при лечении ХОБЛ, осложненной ХСН, целесообразно использовать блокаторы альдостероновых рецепторов, которые предотвращают прогрессирование этих коморбидных патологий, эндотелиальную дисфункцию, способствуя нормализации сосудистого тонуса и восстановлению сократительной способности миокарда.

Статины. Проблема эффективной противовоспалительной терапии при ХОБЛ окончательно не решена. В связи с этим продолжается поиск новых групп препаратов, способных повлиять на системную воспалительную реакцию у таких больных [44].

В последние годы получена информация о противовоспалительном потенциале статинов при ХОБЛ. Их эффективность изучена в крупных международных исследованиях [45, 46], которые установили, что на фоне применения статинов течение ХОБЛ становится более благоприятным: снижается темп прогрессирования патологического процесса количество госпитализаций, уровень сердечно-сосудистой и респираторной смертности таких пациентов. Кроме этого, терапия статинами ассоциируется и со снижением легочного артериального давления у пациентов с ХОБЛ, вероятно, через усиление локального синтеза оксида азота.

Эти наблюдения, а также другие возможные плеiotропные эффекты статинов, привели к появлению концепции о том, что данная группа препаратов имеет значимый потенциал в качестве дополнительной терапии при ХОБЛ. Так, в недавно проведенном мета-ана-

лизе обсервационных исследований было показано [47], что использование статинов было связано со значительным снижением риска ИМ у больных ХОБЛ. В другой работе [48] использование статинов у больных ХОБЛ ассоциировалось со снижением числа обострений и вмешательств по поводу основного заболевания. Результаты крупного когортного исследования Huang CC, et al. [49] показали, что прием статинов также достоверно снижает и риск госпитализации по поводу ХОБЛ (ОР 0,66; 95% ДИ, 0,60-0,74; $p < 0,001$).

Известно, что у пациентов с ЛГ выявляется нарушение метаболизма серотонина, легочного вазоконстрикторного вещества, депонированного в тромбоцитах. Результаты недавно проведенного исследования показали [50], что назначение симvastатина при ХОБЛ в сочетании с ЛГ ассоциировалось с ингибированием серотонина и его транспортера, что, вероятно, может предотвратить развитие ЛГ.

Поскольку большинство опубликованных работ имеют методологические недостатки, присущие ретроспективным исследованиям, существует необходимость проведения проспективного исследования, чтобы оценить влияние статинов на клинически значимые исходы ХОБЛ.

Антиагреганты. Успехи, достигнутые в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии за последние десятилетия, во многом обусловлены применением различных групп антитромботических препаратов. В настоящее время общепризнано, что назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии клинических проявлений атеротромбоза. На сегодняшний день аспирин остается наиболее широко используемым антиагрегантом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена многочисленными контролируемые исследованиями и метаанализами. В последние годы аспирин, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обосновано как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Считается, что применение низких доз аспирина для длительной терапии так же эффективно, как средних или высоких. Установлено, что назначение аспирина в суточной дозе 75-325 мг приблизительно на 50% снижает вероятность смерти и ИМ при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST [51].

Следует помнить, что у больных ХОБЛ аспирин может провоцировать бронхообструкцию, блокируя циклооксигеназу и направляя метаболизм арахидоновой кислоты в сторону образования лейкотриенов [52]. Однако при отсутствии указанных признаков препарат все же может назначаться больным с коморбидной патологией ХОБЛ и ИБС в минимальных эффективных антиагрегантных дозах (75 мг) под контролем самочувствия и функции

внешнего дыхания. Более того, результаты ряда исследований показали [53, 54], что прием аспирина у больных ХОБЛ ассоциировался со снижением смертности и времени пребывания в стационаре.

Диуретики. Дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных сердечно-сосудистой патологией, особенно ХСН, имеющих признаки задержки жидкости. При назначении петлевых диуретиков необходимо помнить, что они могут увеличивать гематокрит, а также приводить к гемодинамическим нарушениям у пациентов с декомпенсацией ХСН по правожелудочковому типу. Кроме того, при использовании препаратов этой группы у пациентов с сочетанной патологией имеется вероятность развития тяжелой гипокалиемии. Этот негативный эффект связан с сочетанным применением ингаляционных β_2 -агонистов в качестве бронходилатирующей терапии и/или пероральных кортикостероидов при обострениях ХОБЛ. Как известно, препараты 1-й группы влияют на транспорт калия внутрь клетки, а препараты 2-й группы могут немного увеличивать экскрецию калия с мочой. В связи с этим, у пациентов с ХОБЛ и хроническим респираторным ацидозом или получающим кортикостероиды и/или β_2 -агонисты, вынужденным принимать некалийсберегающие петлевые диуретики, должен проводиться тщательный мониторинг уровня электролитов и рассматриваться вопрос о заместительной терапии калием. У пациентов с ХОБЛ и хронической гиперкапнией есть еще одна потенциальная проблема с использованием диуретиков (преимущественно тиазидных) — метаболический алкалоз, который может подавлять вентиляционные усилия, потенциально ухудшая степень гипоксемии и гиперкапнии. Однако результаты недавно проведенного исследования показали [55], что 16-недельная терапия торасемидом у больных ХСН ишемического генеза и ХОБЛ сопровождается улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка, уменьшением размеров левых и правых камер сердца, снижением давления в легочной артерии. Авторы отметили хорошую переносимость и безопасность препарата, а также отсутствие его влияния на показатели функции внешнего дыхания.

Особенности фармакотерапии ХОБЛ при сопутствующей ХСН

Программа ведения больных ХОБЛ со стабильным течением включает медикаментозную терапию (бронхолитики, глюкокортикостероидные препараты (ГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы-4) и иные методы лечения (отказ от курения, коррекция стиля жизни, обучение, реабилитационные мероприятия). При этом следует помнить, что лекарственные сред-

ства, используемые для лечения бронхообструктивного синдрома, обладают массой побочных эффектов, отягощающих течение ССЗ.

β2-агонисты. Так, использование β2-агонистов и метилксантинов может вызвать тахикардию. Хотя до недавнего времени увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) не придавали особого значения, однако в ряде крупных международных исследований, в частности CASS, IVEST, показано [56, 57], что ЧСС является независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смертности. Поэтому ЧСС должна учитываться при выборе оптимальной консервативной терапии у больных с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ.

Необходимо также помнить, что β2-агонисты короткого действия, а также длительное применение пролонгированных β2-агонистов без глюкокортикоидов увеличивает время проведения импульса через атрио-вентрикулярный узел, уменьшая тем самым рефрактерный период узла и миокарда, что дает основание отнести их к препаратам с проаритмогенным эффектом. Кроме того, короткодействующие β2-агонисты способны вызывать гипокалиемию, другие метаболические и электрические изменения, включая увеличение интервала QT. Эти эффекты весьма нежелательны у лиц с гипоксией, гиперкапнией и сопутствующими ССЗ.

У больных с ХОБЛ, как известно, одним из основных факторов, повреждающих миокард, является гипоксемия, вызывающая гипоксемическую миокардиодистрофию. Кроме того, при изучении относительного риска развития ИМ, обусловленного приемом β2-агонистов, установлено, что на фоне ХСН этот риск значительно возрастает [58]. Вместе с тем, имеются данные и о том, что длительное применение ингаляционных β2-агонистов пролонгированного действия все же не сопряжено с ростом смертности. Так, в исследованиях TORCH анализировали выживаемость в группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, получавших либо комбинацию сальметерола и флутиказона, либо монотерапию указанными препаратами или плацебо [59]. При этом смертность от любой причины в группах, получавших плацебо и сальбутамол, оказалась сопоставимой, а в группе, получавших комбинированную терапию, была отмечена более высокая выживаемость.

Таким образом, результаты ряда исследований по оценке безопасности современных β2-агонистов у больных с ХОБЛ без сопутствующих ССЗ были обнадеживающие, а результаты работ, в ходе которых β2-агонисты назначали пациентам с кардиоваскулярной патологией оказались неоднозначными.

Антихолинергические препараты. Считается [8], что активное применение антихолинергических препаратов у больных с коморбидной патологией

является достаточно безопасным. Основным побочным эффектом этой группы лекарственных средств является сухость во рту, а сообщения о незначительном увеличении сердечно-сосудистых событий у больных, получающих ипратропия бромид, требуют дальнейших подтверждений. Другие же данные [60] свидетельствуют о быстром и устойчивом облегчении респираторных симптомов с благоприятным профилем безопасности на фоне как монотерапии длительно действующими антихолинергическими препаратами, так и в комбинации с β2-агонистами.

Ингаляционные глюкокортикоиды. Прием ингаляционных ГКС также не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [8]. Кроме того, исследование ингаляционного флутиказона и преднизолона показало уменьшение концентрации С-реактивного белка на 50% и 63% по сравнению с плацебо, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых симптомов у больных ХОБЛ [10]. Крупное канадское исследование с участием 5648 пациентов с ХОБЛ, получающих низкие дозы (50-200 мкг) ингаляционных ГКС, выявило снижение риска ИМ на 32% [10]. Однако их положительное влияние на риск острого ИМ прослеживается не во всех клинических исследованиях. Так, обобщенные результаты более 20 работ не выявили значимого влияния ингаляционных ГКС на риск развития ИМ [61].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4. Широкий диапазон противовоспалительной активности ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) инициировал исследования по созданию новых эффективных препаратов, но только рофлумаил оказался единственным представителем этой группы, которому удалось выйти на фармакологический рынок [62]. Основным действием ингибиторов ФДЭ-4 является подавление воспаления путем блокирования распада внутриклеточной цАМФ. Ингибитор ФДЭ-4 рофлумаил уже был одобрен для применения в некоторых странах. Хотя этот препарат и не обладает непосредственной бронхолитической активностью, он все же вызывает достоверное увеличение ОФВ₁ у пациентов, принимающих сальметерол или тиотропий. Не исключено, что внедрение рофлумаила в комплексную терапию ХОБЛ может в какой-то степени решить проблему прогрессирования бронхообструктивного процесса.

Следует помнить, что у ингибиторов ФДЭ-4 больше побочных эффектов, чем у ингаляционных препаратов. Наиболее частыми из них являются тошнота, снижение аппетита, боли в животе, диарея, нарушение сна и головная боль. В контролируемых исследованиях при применении рофлумаила также наблюдалась не до конца ясная потеря массы тела пациентов, однако побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось [63].

Подводя итог, следует подчеркнуть, что, по мнению экспертов GOLD (2015) [8], на сегодняшний день наиболее безопасными в лечении больных ХОБЛ в сочетании с кардиоваскулярной патологией, в частности, ХСН, являются антихолинергические препараты и, вероятно, ингаляционные ГКС.

Заключение

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире. Осо-

бую актуальность в условиях продолжающегося старения населения приобретает коморбидность указанных состояний, что обусловлено наличием феномена взаимного отягощения и значительным ухудшением прогноза у таких пациентов. Современные подходы в терапии ХОБЛ и ХСН в последние годы позволили достичь определенного успеха в контроле этих заболеваний и повышении качества жизни пациентов. Однако при их сочетанном течении возникают трудности в применении стандартной терапии у таких больных.

Литература

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4): 29-322.
- Bokeriya LA, Alekhan BG. Endovascular diagnostic and treatment of the cardiovascular diseases in Russian Federation — 2010 year. M.: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2011: 144. Russian (Бокерия Л.А., Аляхан Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2010 год. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011: 144).
- Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, et al. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008; 101(7): 1016-22.
- Kovalenko VN, Voronkov LG. The problem of the quality of life in chronic heart failure. *Eurasian Journal of Cardiology* 2012; 1: 49-56. Russian (Коваленко В.Н., Воронков Л.Г. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности. Евразийский кардиологический журнал 2012; 1: 49-56).
- Driscoll A, Worrall-Carter L, Hare DL, et al. Evidence-based chronic heart failure management programs: reality or myth? *Qual Saf Health Care* 2009; 18(6): 450-5.
- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 448-57.
- Agusti A, Calverley PM, Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). The updated 2015 report is available on www.goldcopd.com).
- Kryukov NN, Shanina Yu, Protasov AD. The results of functional tests in patients with coronary artery disease combined with COPD. *Fundamental researches* 2011; 2: 83-8. Russian (Крюков Н.Н., Шанина И.Ю., Протасов А.Д. Результаты функциональных тестов у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ. Фундаментальные исследования 2011; 2: 83-8).
- Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.
- Belovol AN, Knyaz'kova II, Tsygankov AI, et al. Optimization of the treatment of patients with chronic heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Practicality angiology* 2015; 3(70): 57-62. Russian (Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И., и др. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Практична ангиология 2015; 3(70): 57-62).
- Kutsenko MA, Chuchalin AG. The paradigm of comorbidity: syntropy COPD and coronary heart disease. *RMJ* 2014; 5: 389-93. Russian (Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. РМЖ 2014; 5: 389-93).
- Voronkov LG. Chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Failure* 2010; 1: 12-9. Russian (Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких. Сердце недостатно 2010; 1: 12-9).
- Vatutin NT, Kalinkina NV, Eshchenko EV. The diagnostic and treatment of acute and chronic heart failure: the new recommendations in the European Society of Cardiology (2012). *Practicality angiology* 2012; 7-8(56-57): 5-13. Russian (Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В. Диагностика и лечение острой и хронической сердечной недостаточности: новое в рекомендациях European Society of Cardiology (2012). Практична ангиология 2012; 7-8(56-57): 5-13).
- Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: Implications for Treatment, Course and Mortality. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 106-11.
- Karoli NA, Borodkin AV, Rebrov AP. Certain problems of diagnostics of chronic cardiac insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med (Mosk)* 2015; 93(5): 50-6.
- Vatutin NT, Smirnova AS. Chronic obstructive pulmonary disease: recommendations of the Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2013. *Archive of clinical and experimental medicine* 2014; 23(2): 217-23. Russian (Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Хроническое обструктивное заболевание легких: рекомендации Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2013 г. Архив клінічної та експериментальної медицини 2014; 23(2): 217-23).
- Albouni K, Andron M, Alahmar A, et al. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 2(4): 535-40.
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
- Rasmussen DB, Lange P, Jensen MT. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart disease can benefit from beta-blocker treatment. *Ugeskr Laeger* 2015; 177(38).
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Capabilities of beta-blockers using in the treatment of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Farmateka* 2013; 15. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Фарматека 2013; 15).
- Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71(1): 8-14.
- Andell P, Erlinge D, Smith JG, et al. β -blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(4).
- Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 515-23.
- Fedotov PA, Sitnikova MYu, Safyanova NV, et al. Chronic heart failure of ischemic genesis and chronic obstructive pulmonary disease: Possibilities of combination therapy including nebivolol. *Clinician* 2013; 3-4: 40-7. Russian (Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Сафьянова Н.В., и др. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и хроническая обструктивная болезнь легких: возможности комбинированной терапии, включающей небиволол. Клиницист 2013; 3-4: 40-7).
- Gurova AY, Chaplygin AV, Svet AV, et al. Specifics of reasonable pharmacotherapy with beta-adrenergic blocking agents in cases of ischemic heart disease and chronic obstructive lung disease. *Therapist* 2012; 2. Russian (Гурова А.Ю., Чаплыгин А.В., Свет А.В., и др. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач 2012; 2).
- Malerba M, Montuschi P, Radaeli A, et al. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov Today* 2015; 20(1): 129-35.
- Mascitelli L, Pezzetta F. Inhibition Of The Renin-Angiotensin System In Patients With Copd And Pulmonary Hypertensionresponse. *Chest* 2007; 131(3): 938-9.
- Zhang H, Li Y, Zeng Y, et al. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells. *Pharmacology* 2013; 91(5-6): 297-304.
- Martiniuc C, Braniste A, Braniste T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116(4): 1016-20.
- Petersen H, Sood A, Meek PM, et al. Rapid lung function decline in smokers is a risk factor for COPD and is attenuated by angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Chest* 2014; 145(4): 695-703.
- Orlov VA, Gilyarevskii SR, Urusbieva DM, et al. The effect of the side effects of angiotensin-converting enzyme treatment strategy for cardiovascular disease. *Russ J Cardiol* 2005; 3: 79-91. Russian (Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусьбиева Д.М., и др. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2005; 3: 79-91).
- Karoli NA, Rebrov AP. Current approaches to the treatment of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum* 2014; 3: 13-22. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2014; 3: 13-22).

34. Evdokimova AG, Evdokimov VV, Radzevich AE, et al. Place of nitrates in the treatment of cardiovascular disease: scientific evidence and clinical practice. Directory of outpatient physician 2013; 2. Russian (Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Радзевич А.Э., и др. Место нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика. Справочник поликлинического врача 2013; 2).
35. Girard A, Jouneau S, Chabanne C, et al. Severe Pulmonary Hypertension Associated with COPD: Hemodynamic Improvement with Specific Therapy. *Respiration* 2015; 90(3): 220-8.
36. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 101-9.
37. Yakhontov DA, Balabanova NF. Features of the antagonists of the third generation of calcium in the treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2010; 6(3): 339-44. Russian (Яхонтов Д.А., Балабанова Н.Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6(3): 339-44).
38. Sharif-Kashani B, Hamraghani A, Salameh J, et al. The Effect of Amlodipine and Sildenafil on the NT-ProBNP Level of Patients with COPD-Induced Pulmonary Hypertension. *Iran J Pharm Res* 2014; 13: 161-8.
39. Vatutin NT, Shevelek AN, Degtyareva AE, et al. Hyperaldosteronism role and prospects of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Journal of National Academy of Medical Sciences* 2014; 20(1): 43-52. Russian (Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Дегтярева А.Э., и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук 2014; 20(1): 43-52).
40. Gluszek J. Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea. *Pneumonol Alergol Pol* 2013; 81(6): 567-74.
41. Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Annals Saudi Medicine* 2011; 31: 1-3.
42. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 79-83.
43. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(11): 803-13.
44. Korreia LL, Lebedev TYu, Efremova OA, et al. Polymorbidity problem in conjunction with chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. Scientific statements BSU. Series: Medicine. Pharmacy 2013; 4(147): 12-7. Russian (Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., и др. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация 2013; 4(147): 12-7).
45. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, et al. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Clin Ther* 2012; 34: 374-384.
46. Lawes CM, Thornley S, Young R, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 35-40.
47. Cao C, Wu Y, Xu Z, et al. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational research. *Sci Rep* 2015; 5: 16461.
48. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1373-8.
49. Huang CC, Chan WL, Chen YC, et al. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin Ther* 2011; 33: 1365-1370.
50. Jiang X, Yuan L, Li P, et al. Effect of Simvastatin on 5-HT and 5-HTT in a Rat Model of Pulmonary Artery Hypertension. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37(5): 1712-24.
51. Kurlyanskaya EK, Atroshchenko ES, Gevorkyan TT, et al. Aspirin in the structure of antiplatelet therapy of cardiovascular diseases. *Medical news* 2007; 8: 46-8. Russian (Курлянская Е.К., Атрошенко Е.С., Геворкян Т.Т., и др. Аспирин в структуре антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинские новости 2007; 8: 46-8).
52. Sin DD. The devastating power of platelets in COPD exacerbations: can aspirin save lives in COPD? *Thorax* 2014; 69(7): 603-4.
53. Harrison MT, Short P, Williamson PA, et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax* 2014; 69(7): 609-15.
54. Winning J, Reichel J, Eisenhut Y, et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets* 2009; 20: 50-7.
55. Belovol AN, Knyaz'kova II, Tsygankov AI, et al. Optimization of the treatment of patients with chronic heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational pharmacotherapy* 2014; 4(33): 52-7. Russian (Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И., и др. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Рациональная фармакотерапия 2014; 4(33): 52-7).
56. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancini G, et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(11): 1329-40.
57. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
58. Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2004; 21(6): 405-14.
59. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
60. Ferri C. Strategies for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015; 22(2): 103-11.
61. Provotorov VM, Kotochigova TV. Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Young scientist* 2011; 6(2): 187-9. Russian (Провоторов В.М., Коточигова Т.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности. Молодой ученый 2011; 6(2): 187-9).
62. Terekhova EP, Terekhov DV. Roflumilast's place 4 in chronic obstructive pulmonary disease therapies. *Difficult patient* 2014; 10(12): 44-51. Russian (Терехова Е.П., Терехов Д.В. Место ингибитора фосфодимстеразы-4 рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни легких. Трудный пациент 2014; 10(12): 44-51).
63. Herych PR, Iatsyshyn RI. Treatment and prevention of combined cardio-respiratory pathology in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (new approach). *Lik Sprava* 2014; 7-8: 38-46.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ЭКТАЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Кухарчик Г.А.^{1,2}, Сорокин Л.А.², Коваль И.Н.², Сараев Г.Б.²

В статье описан редкий случай инфаркта миокарда, развившегося у молодого мужчины на фоне редкой патологии коронарных артерий — множественной эктазии.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 105–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-105-106>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эктазия коронарных артерий, ангиопластика, стентирование.

¹Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия.

Кухарчик Г.А.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Сорокин Л.А. — зав. кардиологическим отделением для лечения больных инфарктом миокарда, Коваль И.Н. — врач-кардиолог, Сараев Г.Б. — зав. отделением РХМДиЛ.

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

ЭКА — эктазия коронарной артерии, ЛЖ — левый желудочек, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ЛКА — левая коронарная артерия.

Рукопись получена 17.03.2016

Рецензия получена 29.03.2016

Принята к публикации 05.04.2016

A RARE CASE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN CORONARY ARTERIES ECTASIA

Kukharchik G. A.^{1,2}, Sorokin L. A.², Koval I. N.², Saraev G. B.²

A rare case is described, of myocardial infarction developed in a young male with rare pathology of coronary arteries — multiple ectasies.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 105–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-105-106>

Key words: myocardial infarction, ectasia of coronary arteries, angioplastic, stenting.

¹I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg; ²Elisabeth Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

Эктазия коронарной артерии (ЭКА) — редкая патология, при которой выявляется сегментарная дилатация коронарной артерии с превышением диаметра нормальных смежных сегментов или диаметра наибольшего коронарного сосуда пациента в 1,5 раза [1]. Частота ЭКА составляет от 1 до 4% у пациентов, подвергшихся коронарной ангиографии [2]. Причины ЭКА разнообразны: врожденные (20–30% случаев) и приобретенные. Среди последних около 50% случаев ассоциировано с атеросклерозом коронарных артерий, от 10 до 20% — с воспалительными заболеваниями и заболеваниями соединительной ткани (синдром Эйлера-Данло, болезнь Кавасаки, склеродермия), сифилисом, бактериальными инфекциями [1–3]. Часто ЭКА приводит к развитию стенокардии. Среди других проявлений: инфаркт миокарда, аритмии, диссекции артерий и внезапная смерть [1].

Мужчина, 28 лет был госпитализирован с диагнозом острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST в Елизаветинскую больницу г. Санкт-Петербурга. Ухудшение состояния после тяжелой физической нагрузки в спортзале, когда появились интенсивные боли за грудиной давящего характера, слабость.

Из анамнеза известно, что около 10 лет отмечает подъемы артериального давления (АД), максимально до 170/100 мм рт.ст. Периодически принимает эналаприл. Знает о дислипидемии (общий холестерин — 7,5 ммоль/л). Наследственность не отягощена. Вред-

ные привычки отрицает. Профессионально занимался легкой атлетикой, с 18 лет — бодибилдингом. В течение 10 лет регулярно принимал анаболические стероиды, различные средства, содержащие кофеин, аргинин, цитруллин, тирозин и другие компоненты.

При поступлении: Состояние средней тяжести. Индекс массы тела 30,32 кг/м². Частота сердечных сокращений 70 в минуту. АД 140/80 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичны. При аускультации шумов не выслушивается. Частота дыхания 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Периферических отеков нет.

Диагностическая коронароангиография: Сбалансированный тип коронарного кровоснабжения. Левая коронарная артерия (ЛКА): ствол короткий. Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖВ) — множественно эктазирована, тромботическая окклюзия в средней трети. Кровоток TIMI 0 (рис. 1). Огибающая артерия и правая коронарная артерия — множественно эктазированы, без гемодинамически значимого стенозирования (рис. 2, 3).

Коронарная ангиопластика со стентированием ПМЖВ ЛКА: выполнена аспирация тромботических масс с положительным эффектом. Восстановлен антеградный кровоток. Ангиопластика и стентирование ПМЖВ ЛКА. На контрольных ангиограммах диссекции, резидуального стеноза, эмболизации дистального русла нет. Кровоток TIMI III (рис. 4).



Рис. 1. Множественная эктазия коронарных артерий. Тромботическая окклюзия средней трети ПМЖВ ЛКА (стрелка).

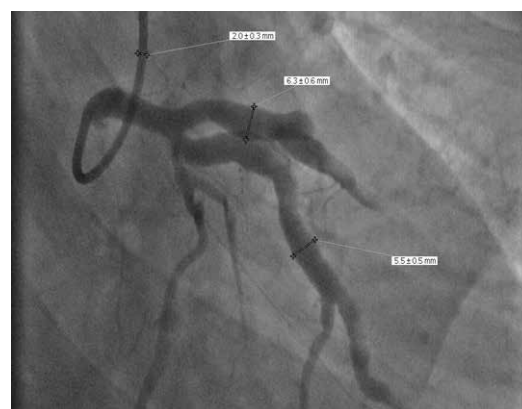


Рис. 2. Ветви ЛКА эктазированы (диаметр огибающей ветви $5,5 \pm 0,5$ мм, ПМЖВ — $6,3 \pm 0,6$ мм).



Рис. 3. Правая коронарная артерия эктазирована (диаметр артерии $8,3 \pm 0,9$ мм, размер диагностического катетера 2,0 мм).



Рис. 4. ПМЖВ ЛКА после коронарной ангиопластики и стентирования. Кровоток TIMI III.

В анализе крови: тропонин Т — 8039 пг/мл, КФК — 6027 Е/л, КФК-МВ — 471 Е/л.

Эхокардиография: полости сердца не увеличены. Фракция выброса ЛЖ — 45%. Акинезия средней и нижней трети межжелудочковой перегородки, нижней трети боковой и передней стенок ЛЖ.

Данный клинический случай демонстрирует развитие Q-инфаркта миокарда на фоне редко встречающейся патологии коронарных артерий — множественной эктазии (тип I) с успешной ангиопластикой и стентированием. Патогенез ЭКА оста-

ется до конца не ясным. Среди основных патогенетических механизмов развития ЭКА — врожденные аномалии, атеросклероз, воспалительные заболевания и генетические полиморфизмы NO-синтазы, которые ассоциированы с нарушением функции эндотелия [1, 2, 4, 5]. Возможными триггерными механизмами развития ЭКА были интенсивные силовые физические нагрузки на фоне приема анаболических стероидов и “предтренировочных комплексов” у пациента с дислипидемией, артериальной гипертензией.

Литература

1. Díaz-Zamudio M, Bacilio-Pérez U, Herrera-Zarza MC, et al. Coronary artery aneurysms and ectasia: role of coronary CT angiography. *Radiographics* 2009; 29(7): 1939-54.
2. Kuno T, Numasawa Y, Sugiyama K, et al. A rare case of acute myocardial infarction with multivessel coronary artery ectasia successfully treated with percutaneous coronary intervention and systemic thrombolysis. *Intern Med.* 2015; 54 (9): 1057-62.
3. Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51(2):158-63.
4. Tony H, Meng K, Wu B, et al. Among Ectasia Patients with Coexisting Coronary Artery Disease, TIMI Frame Count Correlates with Ectasia Size and Markis Type IV Is the Commonest. *Cardiol Res Pract.* 2015; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332750/> (3 February 2015)
5. Yalcin AA, Akturk I F, Celik O, et al. Coronary Artery Ectasia Is Associated with the c.894G>T (Glu298Asp) Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene *Tohoku J. Exp. Med.*, 2014; 232(2), 137-44.

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

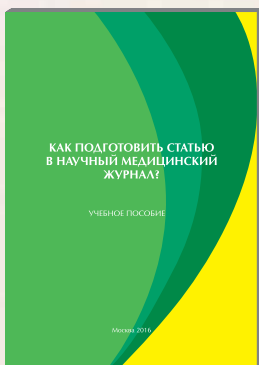
Диагностика и лечение легочной гипертензии 2015

Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъёмом 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.

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа*.** Антиангинальное средство.

Показания к применению*. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при переносимости или наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов; в комбинации с β -адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β -адреноблокатора. **Хроническая сердечная недостаточность:** для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы*.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. **Стабильная стенокардия.** Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Противопоказания*. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная и острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью*.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** **Противопоказано:** с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. **Не рекомендуется:** с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации*.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие*.** **Очень часто:** изменения световосприятия (фотопсия). **Часто:** нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. **Нечасто:** ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. **Очень редко:** фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неточной частоты: обмороч, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка*.** **Фармакологическое действие*.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I₁-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиангинальную и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Серджи»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Представительство АО «Лаборатории Сервь»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701