

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием

Факторы повышения качества жизни после трансплантации сердца: прогностическая роль параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Результаты модифицированной левожелудочковой реконструкции с оценкой геометрических показателей у больных с постинфарктной аневризмой сердца

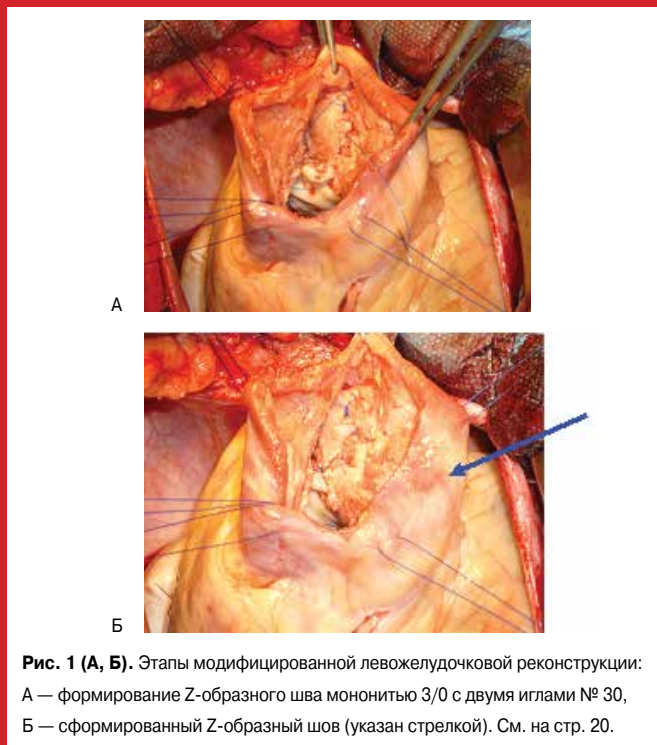
Эффективность применения стентов, покрытых сиролимусом, при лечении диффузных (длинных и очень длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий

Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана трансаортальным доступом

Создание трехмерной модели левых отделов сердца на основании данных эхо-кардиографии: инструмент для разработки транскатетерных клапанов

В ФОКУСЕ:

Интервенционная кардиология и кардиохирургия





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



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, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2015) 3,803
импакт-фактор (2015) 1,303

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

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

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

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 8 (148) 2017

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)
Галаявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ
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)
Ревинский А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Осиев А. Г. (Москва)

Морозова Е. Ю.

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)

Маркус 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 — 7000 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, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2015) 3,803
Impact-factor (2015) 1,303

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosocardio.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 Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.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.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 8 (148) 2017

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)
Koziova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITORS 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

Shlyakhko 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)

Paleev F. N. (Moscow)
Osiev A. G. (Moscow)

Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Томилова Д. И., Карпов Ю. А., Лопухова В. В.
Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием

7 Tomilova D. I., Karpov Yu. A., Lopukhova V. V.
Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention with drug eluting stent in stable angina patients

Каменская О. В., Логинова И. Ю., Доронин Д. В.,
Чернявский А. М., Караськов А. М.

13 Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Doronin D. V.,
Chernyavsky A. M., Karaskov A. M.
Factors of life quality improvement after heart transplantation: predictive significance of cardiopulmonary exercise test

Факторы повышения качества жизни после трансплантации сердца: прогностическая роль параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Бабокин В. Е., Пронина В. П., Мищенко Ю. В., Ананко В. А.,
Мартаков М. А.

19 Babokin V. E., Pronina V. P., Mishchenko Yu. V., Ananko V. A.,
Martakov M. A.

Результаты модифицированной левожелудочковой реконструкции с оценкой геометрических показателей у больных с постинфарктной аневризмой сердца

Results of the modified left ventricle reconstruction with evaluation of geometric parameters in postinfarction aneurysm of the heart

Мамчур И. Н., Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е., Бохан Н. С.,
Романова М. П., Хоменко Е. А.

24 Mamchur I. N., Chichkova T. Yu., Mamchur S. E., Bokhan N. S.,
Romanova M. P., Khomenko E. A.

Сравнительный анализ нарушения механической функции левого предсердия после процедуры антральной изоляции легочных вен методом радиочастотной и криобаллонной аблации

Comparison of the disordered mechanical function of the left atrium after antral isolation of pulmonary veins by radiofrequency or cryoballoon ablation

Айрапетян М. А., Лучинкина Е. Е., Гордеев И. Г.,
Таратухин Е. О.

31 Ayrapetian M. A., Luchinkina E. E., Gordeev I. G.,
Taratukhin E. O.

Качество жизни пациентов в зависимости от пола и формы острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST

Life quality of patients according to gender and the form of non-ST-elevation acute coronary syndrome

Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Попрыго М. В.

36 Mamedov M. N., Mardanov B. U., Poprygo M. V.
Decompensated chronic heart failure course in diabetes patients

Изучение особенностей течения декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Бабунашвили А. М., Карташов Д. С., Бабокин В. Е.,
Озашвили И. Г., Юдин И. Е.

42 Babunashvili A. M., Kartashov D. S., Babokin V. E.,
Ozashvili I. G., Yudin I. E.

Эффективность применения стентов, покрытых сиролимусом, при лечении диффузных (длинных и очень длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий

Efficacy of sirolimus eluting stents implantation in diffuse (long and extremely long) coronary atherosclerotic lesions

Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Зубарев Д. Д.,
Журавлева И. Ю., Караськов А. М.

51 Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Zubarev D. D.,
Zhuravleva I. Yu., Karaskov A. M.

Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана трансаортальным доступом

Short term results of transcatheter aortic valve replacement with transaortal approach

Логинова И. Ю., Каменская О. В., Чернявский А. М.,
Новикова Н. В., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.

59 Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V., Chernyavsky A. M.,
Novikova N. V., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.

Эффективность легочной вентиляции и газообмена в оценке риска хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Pulmonary ventilation and gas exchange efficiency in risk assessment for chronic postthromboembolic pulmonary hypertension

Давтян К. В., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю.,
Шатахтрян В. С., Топчян А. Г.
Опыт окклюзии ушка левого предсердия, перспективы
развития направления

Фомичев А. В., Чернявский А. М., Таркова А. Р.,
Ибрагимов Р. У., Карева Ю. Е., Минин С. М., Никитин Н. А.
Влияние коллатерального кровотока на кровоснабжение
и функцию миокарда

Журавлева И. Ю., Шарифулин Р. М.,
Богачев-Прокофьев А. В., Нуштаев Д. В., Малахова О. Ю.,
Демидов Д. П., Караськов А. М.
Создание трехмерной модели левых отделов сердца
на основании данных эхокардиографии: инструмент
для разработки транскатетерных клапанов

Оршанская В. С., Каменев А. В., Белякова Л. А.,
Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С.
Электроанатомический субстрат левого предсердия
и его прогностическая ценность при определении риска
рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной
изоляции легочных вен. Результаты проспективного
обсервационного исследования

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Пармон Е. В., Гордеева М. С., Куриленко Т. А.,
Бернгардт Э. Р.
Фрагментация QRS-комплекса — важный
электрокардиографический маркер нарушения
деполяризации

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Чернявский А. М., Кургузов А. В., Лукинов В. Л.
Оценка безопасности применения аспирина
при операциях аортокоронарного шунтирования

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Нестерова Е. А.,
Голубкова Э. И., Несветов В. В.
Возможности комбинации азилсартана медоксомила
и хлорталидона: можно ли бороться с артериальной
гипертензией и ожирением одновременно?

Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Лукина Ю. В.,
Лукьянов М. М., Воробьев А. Н., Правкина Е. А. от имени
рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА
Анализ практики применения комбинированной терапии
антигипертензивными препаратами по данным двух
амбулаторных регистров

Гостищев Р. В., Соболева Г. Н., Самко А. Н., Осиев А. Г.
Фармакологическое preconditioning. В фокусе —
никорандил

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Осиев А. Г., Гегенава Б. Б., Палеев Ф. Н., Григорьева Н. М.
Спиртовая септальная абляция межжелудочковой
перегородки с контрастным эхокардиографическим
контролем

65 Davtian K. V., Kalemberg A. A., Simonian G. Yu.,
Shatakhtsian V. S., Topchian A. G.
A case of the left atrium appendage occlusion, suggestions
on the clinical field development

70 Fomichev A. V., Chernyavsky A. M., Tarkova A. R.,
Ibragimov R. U., Kareva Yu. E., Minin S. M., Nikitin N. A.
Impact of collateral circulation on blood supply and function
of myocardium

75 Zhuravleva I. Yu., Sharifulin R. M.,
Bogachev-Prokofiev A. V., Nushtaev D. V., Malakhova O. Yu.,
Demidov D. P., Karaskov A. M.
Three-dimensional model of left chambers of the heart based
on echocardiography data: an instrument for development
of transcatheter valves

82 Orshanskaya V. S., Kamenev A. V., Belyakova L. A.,
Mikhaylov E. N., Lebedev D. S.
Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial
fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary
veins isolation. Observational prospective study results

OPINION ON A PROBLEM

90 Parmon E. V., Gordeeva M. S., Kurilenko T. A.,
Berngardt E. R.
QRS complex fragmentation — an important marker
of abnormal depolarization

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

96 Chernyavsky A. M., Kurguzov A. V., Lukinov V. L.
Evaluation of aspirin usage safety in coronary bypass surgery

102 Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Nesterova E. A.,
Golubkova E. I., Nesvetov V. V.
Combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone:
is it possible to fight systemic hypertension and obesity
together?

107 Martsevich S. Yu., Zagrebelskiy A. V., Lukina Yu. V.,
Lukyanov M. M., Vorobyev A. N., Pravkina E. A. on behalf
of the workgroups of PROFILE and RECVASA studies
Analysis of the practice of combinational antihypertension
therapy by the data from two outpatient registries

114 Gostishchev R. V., Soboleva G. N., Samko A. N., Osiev A. G.
Pharmacological preconditioning. Focus on nicorandil

LITERATURE REVIEW

122 Osiev A. G., Gigenava B. B., Paleev F. N., Grigoryeva N. M.
Alcohol-based septal ablation of interventricular septum
with contrast echocardiographic control

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

На современном этапе развития кардиологии практикующий врач, безусловно, должен ориентироваться во всем многообразии имеющихся способов лечения различных заболеваний сердца, знать основные принципы консервативной терапии, возможности хирургических и эндоваскулярных методов.

В этом номере журнала мы предлагаем Вашему вниманию ряд работ, посвященных проблеме ишемической болезни сердца. Наиболее частым вмешательством при этом заболевании остается метод стентирования коронарных артерий. В одной из публикаций дан анализ отдаленных результатов после имплантации стентов с лекарственным покрытием, позволивший выявить факторы риска, связанные с частотой смертельных исходов. Продолжают широко развиваться технологии для реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла, о чем свидетельствуют данные, полученные авторами после применения стентов с лекарственным покрытием.

В статье, посвященной хирургическому лечению постинфарктных аневризм левого желудочка, показана эффективность модифицированной левожелудочковой реконструкции — методики, разработанной и внедренной в хирургическую практику авторским коллективом.

Высоко актуальной мы считаем тему лечения фибрилляции предсердий. Эндоваскулярная окклюзия ушка предсердия — новое слово в профилактике ишемических инсультов.

В продолжение темы интервенционных транскатетерных малоинвазивных методов лечения заболеваний сердца описан опыт протезирования аортального клапана с использованием трансаортального доступа



Палеев Ф. Н.



Осиев А. Г.

у пациентов, имеющих высокий операционный риск. Другая статья посвящена 3D диагностике поражения клапанного аппарата с применением эхокардиографии и компьютерных технологий для создания модели, которую можно использовать при разработке конструкций имплантируемых устройств.

В обзорной статье номера рассматривается роль современных эндоваскулярных методов в лечении гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выходного тракта левого желудочка. Это заболевание не часто встречается в практике и тем важнее знакомство врачей с новыми технологиями лечения данной патологии.

Интересными представляются также статьи, посвященные таким вопросам, как особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом, качество жизни пациентов после трансплантации сердца, комбинированная терапия антигипертензивными препаратами.

директор ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М. Ф. Владимирского,

чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Палеев Филипп Николаевич

заведующий отделом хирургии сердца и сосудов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,

д.м.н., профессор

Осиев Александр Григорьевич

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

О первом “мульти-омном” исследовании факторов дисфункции сердца сообщают исследователи из Германии (Meder, et al., 2017). Применялось картирование метилирования ДНК в биопсиях миокарда левого желудочка и периферической крови живых пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Были изучены образцы 59 человек. Авторами выделено 517 эпигенетических локусов, а также ряд отдельных паттернов метилирования, которые они предлагают в качестве новых эпигенетических биомаркеров сердечной недостаточности.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Авторы из США, Thomas, et al. (2017) изучили соотношение показателей плотности кальция коронарных артерий и его количества. Было включено 6814 человек разных этносов без симптомов атеросклероза, из которых у 3398 количество кальция в коронарных артериях оказалось достаточным для проведения сопоставлений. После множественной регрессии авторы отмечают, что хотя многие факторы риска сердечно-сосудистой патологии связаны с более высокими показателями кальция, некоторые — наоборот, с низкими. Так, диабет был связан с более высоким объёмом, но низкой плотностью. Кроме того, меньшая плотность кальция была у китайцев, афроамериканцев и латино по сравнению с не-латино белыми жителями США.

(По данным: *Heart*, 2017)

Канадские авторы Saw, et al. (2017) рассматривали вопрос спонтанной диссекции коронарных артерий. Они наблюдали 327 пациентов со случившимся событием. Средний возраст оказался 52 года, 90,5% были женщины. У всех пациентов клинически произошёл инфаркт миокарда. Около половины сообщили о психологическом стрессе перед событием и 28% — о физических нагрузках. У 63% имелась фибромускулярная дисплазия, а у 12% — системные воспалительные заболевания. Событие повторилось у 10% в течение 3 лет наблюдения. После многофакторной регрессии оказалось, что независимо повышала риск спонтанной диссекции артериальная гипертензия, а тенденцию к предотвращению такого события имели бета-блокаторы.

(По данным: *J Am Coll Cardiol*, 2017)

Терапия вазодилататорами связана с более высокой выживаемостью при синдроме Эйзенменгера. Авторы из Австралии, Arnott, et al. (2017) изучили данное состояние у 253 пациентов в 12 учреждениях для взрослых с врождёнными пороками сердца. Средний возраст был 31 год, 60% женщин. Терапию вазодилататорами (у 66% — бозентан) получили в течение 9 лет наблюдения 72% больных. В случае получения вазодилататоров риск смерти или пересадки сердца был 4,8%

в год по сравнению с 8,4% у тех, кому препараты никогда не назначались. При многофакторной регрессии применение вазодилататоров оказалось независимо связано с выживаемостью (отношение 2,27).

(По данным: *Heart*, 2017)

Финские авторы Laine, et al. (2017) сообщают о 14-летнем исследовании ведения больных аневризмой брюшного отдела аорты в Финляндии. Обнаружено, что ежегодно разрыв брюшной аорты встречается в стране в 16,4 случаях на 100000 населения (население — 5,5 млн чел.). Половина таких больных умерли вне медицинского учреждения. После экстренной операции 39,4% умерли в течение 1 месяца. Ранняя смертность после операции снизилась в течение 14 лет за счёт более широкого применения эндоваскулярных методов.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Финские авторы Naukka, et al. (2017) рассмотрели вопрос влияния диабета, приёма статинов и метформина на течение рака. Почти 40 тыс. больных раком было включено, из них половина не имели диабет на момент включения. После обработки данных, применение статинов было связано со сниженной смертностью от рака, а в субпопуляции больных диабетом — также применение метформина ассоциировалось с меньшей смертностью, хотя в целом прогноз больных диабетом был хуже. Для статинов эффект был наиболее выражен при раке толстой кишки и молочной железы; для метформина — для этих же и первичного рака печени.

(По данным: *Int J Cancer*, 2017)

Иранские авторы Aslanabadi, et al. (2017) сообщают о попытке применения витамина D с кардиопротективной целью при чрескожном коронарном вмешательстве, исходя из его антитромбоцитарных, антикоагулянтных и противовоспалительных свойств. Достоверных различий по сравнению с группой применения витамина D показать не удалось.

(По данным: *J Clin Pharmacol*, 2017)

Международная группа авторов (Piccolo et al., 2017) рассматривала сроки прекращения приёма клопидогрела в рамках двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у 11,5 тыс. пациентов после чрескожного вмешательства. Показано, что после стентирования стентами с лекарственным покрытием отмена клопидогрела после 3 и после 6 месяцев ДАТ не вела к повышению нежелательных явлений. При этом, после 12 и более месяцев ДАТ показано увеличение частоты МАССЕ (больших сердечно-сосудистых и церебральных событий).

(По данным: *JACC Cardiovasc Interv*, 2017)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИМПЛАНТАЦИЕЙ СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Томилова Д. И., Карпов Ю. А., Лопухова В. В.

Цель. Оценить частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) и влияния на нее липидных показателей и других клинико-инструментальных факторов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение 5 лет после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стента с лекарственным покрытием (СЛП).

Материал и методы. В исследование включено 574 больных стабильной стенокардией (81% мужчин, средний возраст 60,3 лет), госпитализированных в ФГБУ РКНПК МЗ РФ для проведения планового ЧКВ с имплантацией СЛП. Больным назначалась терапия в соответствии с рекомендациями по лечению стабильной стенокардии, в том числе статины. Проводился анализ различных клинико-инструментальных и лабораторных показателей для оценки их влияния на прогноз. Оценивались конечные точки: смертельные случаи как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная коронарная реваскуляризация, которые происходили после выписки из стационара.

Результаты. За время наблюдения (в среднем 53,5 мес.) ССС зарегистрированы в 24% случаев. Всего умерло 29 человек (5,1%), из них 4 пациента (0,7%) — от внесердечных причин, повторная реваскуляризация выполнялась у 84 (14,6%) больных, нефатальные ИМ и ОНМК отмечались у 17 (3,0%) и 8 (1,3%) больных, соответственно. Выявлены факторы риска, связанные с частотой смертельных исходов: курение в анамнезе, атеросклероз брахиоцефальных артерий, ОНМК в анамнезе, значимое поражение огибающей артерии (ОА) и ее ветвей. Нефатальное ОНМК встречалось чаще в группе пациентов с более высоким индексом массы тела (ИМТ) ($32,2 \pm 2,56$ против $28,15 \pm 4,22$, $p=0,0164$). Нефатальный ИМ чаще регистрировался у пациентов с большим количеством и длиной имплантированных стентов ($p=0,0018$ и $p<0,0001$, соответственно). К концу периода наблюдения на терапии статинами находились 66,2% больных. Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) (Хс ЛПНП $<1,8$ ммоль/л) имели 8,7% лиц, медиана значения Хс ЛПНП составила 2,8 ммоль/л. Достоверных различий в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение через 5 лет не выявлено. Значимой связи показателей липидного профиля с частотой развития ССС также не обнаружено. Количество смертельных случаев было выше в группе пациентов с более низким исходным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП) ($p=0,05$).

Заключение. Неблагоприятные события имели около четверти больных. Большинство пациентов не достигли целевого уровня Хс ЛПНП. Достоверной связи между исходным уровнем Хс ЛПНП, а также его значением через 5 лет и частотой развития ИМ, ОНМК, повторных реваскуляризаций, смерти от всех

причин выявлено не было. Это может объясняться отсутствием достоверных различий в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение за время наблюдения, и связано с применением недостаточных доз статинов и с низкой приверженностью терапии статинами.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 7–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-7-12>

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, длительное наблюдение, холестерин липопротеидов высокой плотности, статины.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва, Россия.

Томилова Д. И.* — аспирант отдела ангиологии, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Лопухова В. В. — к.м.н., с.н.с. отдела ангиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 darya_igorevna574@list.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОА — огибающая артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, РС — рестеноз стента, СД — сахарный диабет, ССС — сердечно-сосудистые события, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ТГ — триглицериды, ФГБУ РКНПК МЗ РФ — Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский кардиологический научно-производственный комплекс министерства здравоохранения Российской Федерации, ФК — функциональный класс, Хс ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — the New York Heart Association.

Рукопись получена 19.07.2016

Рецензия получена 18.08.2016

Принята к публикации 29.08.2016

CLINICAL OUTCOMES OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WITH DRUG ELUTING STENT IN STABLE ANGINA PATIENTS

Tomilova D. I., Karpov Yu. A., Lopukhova V. V.

Aim. To evaluate the occurrence of cardiovascular events (CVE) and influence of lipid parameters on it, as other clinical and instrumental factors of coronary heart disease (CHD) patients during 5 years after selective percutaneous coronary intervention (PCI) with drug eluting stenting (DES).

Material and methods. In the study, 574 patients included, with stable angina (81% males, mean age 60.3 y.o.), hospitalized to the FSBI RCSPC of MHRF for selective PCI with implantation of DES. Patients were prescribed the therapy according to stable angina guidelines, including statins. The analysis was done, of various clinical and instrumental and laboratory parameters for evaluation of prognostic significance. The endpoints were assessed: lethal cases from cardiovascular, as from all causes, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, repeated coronary revascularization, that happened after discharge.

Results. During the entire follow-up (average 53.5 months), CVE were registered in 24% cases. Totally, died 29 patients (5.1%), of those 4 (0.7%) — from non-cardiac causes, and repeat revascularization was done in 84 (14.6%) patients, non-fatal MI and stroke developed in 17 (3.0%) and 8 (1.3%), respectively. The risk factors were defined, that are related with the rate of fatal outcomes: smoking, brachiocephalic atherosclerosis, stroke in anamnesis, significant lesion of circumflex artery (CA) and its branches. Non-fatal stroke developed more oftenly in patients with higher body mass index (BMI) (32.2 ± 2.56 versus 28.15 ± 4.22 , $p=0.0164$). Non-fatal MI more oftenly registered in patients with higher number and length of implanted stents ($p=0.0018$ and $p<0.0001$, resp.). By the end of follow-up, there were 66.2% patients on statins treatment. Target low density lipoproteides cholesterol (LDL-C) level (<1.8 mM/L) was found in 8.7%, median LDL-C level was 2.8 mM/L. There were no

significant differences in LDL-C between those taking statins and discontinued, during 5 years. There was no significant relation of lipid profile values with CVE as well. The number of fatal cases was higher in the group of patients with lower baseline high density lipoproteid cholesterol.

Conclusion. Adverse events were found in about quarter of patients. Most of patients did not reach the target LDL-C. There was no significant relation in baseline LDL-C and its level in 5 years, with the occurrence of MI, stroke, repeat revascularizations, all cause deaths. This can be explained by the absence of significant differences in LDL-C levels in patients continuing and discontinued statins during the follow-up, and is related to the use of insufficient statins dosages and low adherence to statin treatment.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-7-12>

Key words: percutaneous coronary intervention, long term follow-up, cholesterol of high density lipoproteides, statins.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov, Moscow, Russia.

Прогноз у больных после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является предметом исследования многих авторов [1]. В качестве предикторов неблагоприятного прогноза у данной категории больных, в первую очередь, изучались клинические прогностические факторы, такие как пол, возраст, наличие сахарного диабета (СД), размеры имплантированного стента. В последующем, проводился поиск маркеров воспаления, которые могли бы предсказать как появление новых поражений в коронарном русле, так и изменения в самом стенте [2].

Дислипидемия — важный предрасполагающий фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [2]. Коррекция нарушений липидного обмена путем контроля холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) имеет решающее значение в снижении этих рисков [2, 3]. Согласно современным рекомендациям, в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) обязательным является назначение статинов и достижение целевого уровня Хс ЛПНП [4, 5]. При этом, в соответствии с американскими рекомендациями доза препарата должна быть максимальной [6]. Показано, что терапия статинами до ЧКВ оказывает положительное влияние на краткосрочный прогноз больных стабильной стенокардией [7]. Однако убедительные данные о влиянии статинов на частоту развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в отдаленном периоде после ЧКВ отсутствуют [8, 9].

Целью настоящей работы являлась оценка частоты ССС и влияния на нее липидных показателей и других клинко-инструментальных факторов у больных стабильной ИБС в течение 5 лет после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием (СЛП).

Материал и методы

В исследование включены пациенты со стабильной ИБС (старше 18 и показаниями к проведению планового ЧКВ с имплантацией СЛП), госпитализированные в ФГБУ РКНПК МЗ РФ в период с декабря 2009г по декабрь 2010г.

Из исследования исключались пациенты с острым коронарным синдромом в течение 1 мес. до ЧКВ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) по NYHA или

фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 6 мес. до ЧКВ, принимающие противовоспалительные препараты (за исключением ацетилсалициловой кислоты), а также больные с наличием острого или хронического воспалительного заболевания, тяжелой сопутствующей патологии, онкологическими заболеваниями в анамнезе. Обязательным условием участия в исследовании являлся прием статинов не менее 1 мес. до процедуры ЧКВ. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

До процедуры ЧКВ проведено стандартное клинко-инструментальное и лабораторное (биохимический анализ крови с определением липидных показателей: общий холестерин (ОХС), Хс ЛПНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП), триглицериды (ТГ) и С-реактивный белок) обследование пациентов, оценка принимаемой лекарственной терапии. Затем в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ РКНПК МЗ РФ под руководством д.м.н., профессора Самко А. Н. выполнялась коронароангиография с последующим проведением ангиопластики с имплантацией, была дана ангиографическая характеристика (характер поражения, количество пораженных сосудов, количество имплантированных стентов, размеры стента, тип покрытия). При выписке был рекомендован постоянный прием лекарственных препаратов: ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела (с отменой через 12 мес.), статинов под контролем Хс ЛПНП (целевой уровень $< 1,8$ ммоль/л), бета-адреноблокаторов и других препаратов по показаниям.

Через 1 год после ЧКВ проведен телефонный опрос для оценки течения заболевания и терапии, включая статины. Спустя 5 лет после вмешательства пациенты были приглашены в ФГБУ РКНПК МЗ РФ для проведения амбулаторного обследования, оценки клинического течения ИБС. Выполнен биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля (ОХС, Хс ЛПНП, Хс ЛПВП, ТГ), определено количество пациентов, продолживших принимать гиполипидемическую терапию, заполнен опросник приверженности статинам. При-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика
включенных пациентов

Показатель	Количество человек, %
Женщины	111 (19,3%)
Мужчины	463 (80,7%)
Возраст, годы	60,3 (30; 85)
Стенокардия	
I-II ФК	389 (67,8%)
III-IV ФК	185 (32,2%)
Курение	
Нет	306 (53,3%)
Курение в анамнезе	137 (23,9%)
Курит	131 (22,8%)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	89 (15,5%)
Избыток массы тела	287 (50%)
Ожирение	156 (27,2%)
Гиперлипидемия	440 (76,6%)
СД 2 типа	96 (16,7%)
ГБ	469 (82%)
ИМ в анамнезе	338 (58,9%)
АКШ в анамнезе	35 (6,1%)
ЧКВ в анамнезе	173 (30,1%)
Стентирование в анамнезе	164 (28,6%)
Атеросклероз других локализаций	
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	311 (54,2%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	80 (13,9%)
Нарушение ритма сердца	
Мерцательная аритмия	18 (3,1%)
Другое	8 (1,4%)
Гиполипидемическая терапия	
Аторвастатин	376 (65,4%)
Розувастатин	81 (14,1%)
Симвастатин	114 (19,8%)
Флювастатин	3 (0,5%)

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

верженность терапии статинами определялась количеством времени, в течение которого пациент принимает препарат, и основывалась на данных телефонного опроса и ответов на вопросы анкеты. Опросник был апробирован в исследовании SERPHEUS [10] и включал вопросы о частоте приема статинов и частоте внесения изменений в терапию, о возможных влияющих на это причинах, а также собственном взгляде пациента на лечение.

В качестве конечных точек были учтены смертельные случаи как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное ОНМК, повторная коронарная реваскуляризация, которые происходили после выписки из стационара. Данные о смертельных случаях были получены на основании свидетельств о смерти, информация о перенесенных ИМ, ОНМК и повторной реваскуляризации — при предъявлении подтверждающей медицинской документации.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью электронных таблиц “Microsoft Excel” и пакетов прикладных программ “Statistica for Windows” v. 7.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS v.17.0 (ROC-анализ). Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены среднее значение, среднее квадратическое отклонение, ошибка среднего, медиана, 95% доверительный интервал. Для качественных данных определяли показатели частоты в процентах. Перед проведением сравнительного анализа количественных параметров в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, критерий Шапиро-Уилка). Для сравнения числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. При нормальном виде распределения для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения применялись методы непараметрической статистики — тест Манна-Уитни. Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивались с помощью парного критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости).

Результаты

В исследование включено 574 человека, их клинико-демографическая и ангиографическая характеристики представлены в таблице 1 и таблице 2. Дальнейшая судьба была прослежена у всех включенных пациентов. Период наблюдения в среднем составил 53,5 (3,4; 67,6) мес.

Общая частота развития ССС (нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, смерть, повторная реваскуляризация) в течение наблюдения составила 24% (табл. 3).

Частота распределения неблагоприятных событий на одного пациента выглядела следующим образом: у 58 человек (10,1%) отмечалось одно ССС, 26 человек (10,1%) имели два неблагоприятных события, и три ССС было зарегистрировано у 6 больных (1%). При анализе клинических исходов выявлено, что всего умерло 29 человек (5,1%), из них 4 (0,7%) — от внесердечных причин. От сердечно-сосудистых причин умерло 25 человек, среди них: 4 больных — вследствие фатального ИМ, 1 пациент — в связи с развитием фатального ОНМК, 20 человек — от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Количество человек, %
Трёхсосудистое поражение	165 (28,7%)
Значимое поражение ПКА и ее ветвей	331 (57,7%)
Значимое поражение ПНА и ее ветвей	424 (73,9%)
Значимое поражение ОА и ее ветвей	270 (47%)
Поражение типа А	34 (5,9%)
Поражение типа В	168 (29,3%)
Поражение типа С	372 (64,8%)
Однососудистое стентирование	478 (83,3%)
Бифуркационное стентирование	148 (25,8%)
Стентирование в бассейне ПКА	184 (32,1%)
Стентирование в бассейне ПНА	308 (53,7%)
Стентирование в бассейне ОА	156 (27,2%)
Имплантация 1 стента	348 (60,6%)
Имплантация 2 стентов	195 (34%)
Имплантация 3 стентов	27 (4,7%)
Имплантация 4 стентов	4 (0,7%)
Имплантация двух и более стентов в одной артерии	151 (26,3%)
Вмешательство на венозных шунтах	11 (1,9%)
Вмешательство на окклюзиях	77 (13,4%)
Вмешательство по поводу РС	40 (7%)
Тип покрытия стента	
Сиролимус	322 (56,1%)
Эверолимус	133 (23,2%)
Зотаролимус	152 (26,8%)
Паклитаксел	8 (1,4%)

Сокращения: ОА — огибающая артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, РС — рестеноз стента.

Таблица 3

Частота развития сердечно-сосудистых событий

Исход	n, %
Общая смертность	29 (5,1%)
Сердечно-сосудистая смертность	25 (4,4%)
Нефатальный ИМ	17 (3,0%)
Нефатальное ОНМК	8 (1,3%)
Повторная реваскуляризация:	84 (14,6%)
ЧКВ в сосуде вмешательства	14 (2,4%)
ЧКВ в другом сосуде	27 (4,7%)
ЧКВ в связи с РС	39 (6,8%)
АКШ	4 (0,7%)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РС — рестеноз стента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

Факторы, ассоциированные с сердечно-сосудистой смертностью

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Курение в анамнезе	2,37	от 1,10 до 5,09	0,0236
Атеросклероз БЦА	2,54	от 1,07 до 6,04	0,0298
ОНМК в анамнезе	3,06	от 1,00 до 9,43	0,0406
Значимое поражение ОА и ее ветвей	3,11	от 1,35 до 7,14	0,0051

Сокращения: БЦА — брахиоцефальные артерии, ДИ — доверительный интервал, ОА — огибающая артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Гиполипидемическая терапия и значения Хс ЛПНП через 5 лет

Название	Всего	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	Средняя доза, мг	Средний Хс ЛПНП, ммоль/л
Симвастатин	86 (22,6%)	3 (3,5%)	26 (30,2%)	53 (61,6%)	4 (4,7%)	17,4	3,4
Аторвастатин	203 (53,4%)	7 (3,4%)	94 (46,3%)	92 (45,3%)	10 (5%)	15,8	3,0
Розувастатин	91 (24%)	11 (12,1%)	57 (62,6%)	22 (24,2%)	1 (1,1%)	12,1	2,6

Сокращение: Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Умершие больные имели более высокую исходную ЧСС ($70,72 \pm 11,08$ против $66,15 \pm 9,28$, $p=0,0107$). Выявлена статистически значимая связь значения индекса массы тела (ИМТ) с частотой развития ОНМК. У пациентов с развившимся инсультом ИМТ был достоверно выше ($32,2 \pm 2,56$ кг/м² против $28,15 \pm 4,22$ кг/м², $p=0,0164$).

Выявлена достоверная связь между количеством имплантированных стентов, общей их длиной и частотой развития ИМ в течение года после ЧКВ. В группе пациентов, которым имплантировали больше стентов, ИМ регистрировался чаще ($1,69 \pm 0,81$ против $1,43 \pm 0,59$, $p=0,0018$). Достоверно чаще ИМ выявлялся в группе пациентов, имевших большую общую длину имплантирован-

ных стентов ($42,26 \pm 25,40$ мм против $31,24 \pm 17,06$ мм, $p<0,0001$).

Фактором риска развития нефатального ИМ в течение года после ЧКВ являлся перенесенный в анамнезе ИМ (отношение шансов (ОШ) 1,3, 95% ДИ от 1,07 до 3,47, $p=0,0261$). Кроме того, выявлены факторы, ассоциированные с развитием нефатального ИМ при 5-летнем наблюдении. Среди них: имплантация паклитаксел-покрытых стентов (ОШ 23,61, 95% ДИ от 5,13 до 108,67, $p<0,00001$), повторная реваскуляризация (ОШ 5,98, 95% ДИ от 2,23 до 15,99, $p=0,0001$), наличие ХСН II ФК (ОШ 12,22, 95% ДИ от 2,28 до 65,61, $p=0,0002$). Факторы риска, связанные с частотой смертельных исходов, описаны в таблице 4.

Таблица 6

Исходные лабораторные показатели пациентов с наличием и отсутствием ССС

Показатель	Есть ССС	Нет ССС	p
ОХС, ммоль/л	4,12±1,05	4,08±1,02	0,7042
Хс ЛПНП, ммоль/л	2,43±0,83	2,43±0,85	0,9529
Хс ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,25	0,95±0,23	0,7562
ТГ, ммоль/л	1,63±0,91	1,56±0,83	0,4271

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, Хс ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

На момент включения в исследование все пациенты принимали статины не менее 1 мес. Доза препарата подбиралась индивидуально для каждого больного его лечащим врачом. К концу периода наблюдения на терапии статинами находились 380 (66,2%) больных и 8,7% лиц имели целевой уровень Хс ЛПНП, медиана значения Хс ЛПНП составила 2,8 ммоль/л (0,08-9,6 ммоль/л). Характеристика гиполлипидемической терапии и средние значения Хс ЛПНП показаны в таблице 5. Достоверных различий в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение через 5 лет не выявлено ($2,41 \pm 0,84$ против $2,48 \pm 0,89$, соответственно, $p=0,4255$).

В таблице 6 при сравнении групп пациентов, перенесших ССС и у которых неблагоприятные события отсутствовали, видно, что достоверная разница в показателях липидного профиля отсутствует. Однако выявлено, что количество смертельных случаев было достоверно выше в группе пациентов с более низким уровнем Хс ЛПВП ($0,87 \pm 0,25$ ммоль/л против $0,96 \pm 0,25$ ммоль/л, $p=0,05$).

Обсуждение

Несмотря на совершенствование техники эндоваскулярных вмешательств, а также появление новых лекарственных препаратов, у пациентов после эндоваскулярных вмешательств могут наблюдаться ССС. В настоящем исследовании основной задачей являлось определение частоты ССС (смерть, нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, повторная коронарная реваскуляризация) и наиболее значимых, влияющих на нее клиничко-лабораторных и инструментальных факторов у пациентов стабильной ИБС после успешной ЧКВ с имплантацией СЛП. Мы выявили, что за пятилетний период наблюдения частота развития ССС составила 24%. Летальные исходы регистрировались в 5,1% случаев, нефатальные ИМ и ОНМК выявлялись у 3,0% и 1,3% пациентов, соответственно, частота проведения повторной реваскуляризации составила 14,6%.

В некоторых работах сообщается о разной частоте развития ССС: смертельные исходы регистрировались в 7,3-18,3% случаев, ИМ — в 5,9-8,4% случаев, инсульт — у 1,8-2,2% пациентов и повторная реваскуляризация у 4,8-20,3% лиц [11, 12].

Кроме того, в нашем исследовании проведен поиск наиболее значимых факторов, влияющих на частоту ССС. Среди них такие факторы как ЧСС, ИМТ, предшествующие вмешательству ССС, характер поражения коронарного русла, количество и длина имплантированных стентов. Влияние статинов на краткосрочный прогноз пациентов после ЧКВ изучено в контролируемом исследовании ARMYDA-RECAPTURE, где было показано положительное влияние аторвастатина в дозе 80 мг на снижение частоты ССС в ранний период после ЧКВ [7].

Однако, при анализе отдаленного прогноза пациентов после ЧКВ, принимающих статины, Ndrepepa G, et al. (2014) не выявили связи между уровнем Хс ЛПНП и развитием неблагоприятных событий после ЧКВ [8]. В исследовании Puri R, et al. (2013) в течение двухлетнего наблюдения при назначении высоких доз статинов (аторвастатина 80 мг или розувастатина 40 мг) достоверной связи между уровнем Хс ЛПНП и частотой развития ССС также обнаружено не было [9].

В своей работе мы проанализировали уровни липидного профиля (ОХС, Хс ЛПНП, Хс ЛПВП, ТГ) на момент включения в исследование и аналогичные показатели через 5 лет и их возможную связь с развитием ССС при пятилетнем наблюдении. Несмотря на то, что к концу наблюдения две трети (66,2%) больных продолжали принимать статины, по данным проведенного нами определения липидного профиля частота достижения целевого уровня Хс ЛПНП $<1,8$ ммоль/л оказалась довольно низкой — только у 8,7%. Статистически значимой связи исходных значений липидного профиля, а также его показателей через 5 лет с частотой развития нефатального ИМ, нефатального ОНМК, повторных реваскуляризаций — ЧКВ или аортокоронарного шунтирования (АКШ) (как в связи с развитием рестеноза стента (РС), так и по поводу новых поражений в сосуде вмешательства или другом сосуде) выявлено не было. Только исходное значение Хс ЛПВП было достоверно связано с частотой смертельных исходов, в то время как показатели ОХС, Хс ЛПНП, ТГ подобной связи не имели. Вероятно, отсутствие связи между уровнем Хс ЛПНП и ССС связано с приемом малых доз статинов и, как следствие, низкой частотой достижения целевого значения Хс ЛПНП. Это также объясняет отсутствие достоверной разницы в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение через 5 лет. Можно предполагать, что реально принимающих регулярно статины может быть меньше, чем заявивших о приверженности терапии. Эти данные еще раз подтверждают необходимость регулярного определения уровня липидов у пациентов с ИБС с целью оценки приверженности

терапии. В современных рекомендациях указывается на определение липидного профиля не реже 1 раз в год после подбора дозы статинов.

Другой частью проблемы, как показало наше исследование, являются неадекватные дозы статинов. При анализе гиполипидемической терапии оказалось, что более половины пациентов (53,4%) принимали аторвастатин в средней дозе 15,8 мг, розувастатин (24%) — 12,1 мг, симвастатин (22,6%) — 17,4 мг, при этом средние значения Хс ЛПНП в группах были в пределах 2,6–3,4 ммоль/л.

В нашей стране, по данным недавно завершившегося исследования АРГО, гиперхолестеринемия у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска распространена широко, а достижение целевого уровня ОХС происходит лишь в 2,04–7,38% случаев. При этом, прием статинов осуществлялся в основном в дозах 10 и 20 мг, а максимальные дозы препарата практически не назначаются [13]. По данным литературы в других странах у больных ИБС частота достижения Хс ЛПНП <1,8 ммоль/л значительно выше и составляет в среднем 37% [14, 15].

Ограничения исследования

Следует отметить, что специального контроля над лечением пациентов в ходе исследования не проводилось. В исследовании не анализировались причины прекращения терапии статинами или применение

заведомо низких доз препаратов (переносимость, рекомендации врачей, экономические факторы). Мы специально не анализировали приверженность терапии статинами. Также неизвестно, как часто пациенты посещали врача, какие получали рекомендации и в какой степени следовали им.

Заключение

Несмотря на широкое распространение и доступность рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза, указывающих на необходимость приема статинов у пациентов с высоким риском осложнений, проведение большого количества образовательных программ и большой выбор препаратов из класса статинов, в том числе по доступным ценам, контроль уровня Хс ЛПНП остается явно недостаточным. Несмотря на рекомендации при выписке, большинство пациентов после ЧКВ принимают малые дозы статинов, а треть из них прекращает прием препаратов этого класса полностью. При этом частота развития неблагоприятных событий у пациентов после ЧКВ находится на довольно высоком уровне, а выявление лабораторных, ангиографических, клинических, инструментальных и других факторов, влияющих на частоту ССС, играет важную роль в индивидуальной оценке пользы и риска для пациента, в выборе оптимальной стратегии реваскуляризации, а также ведения пациентов после выписки из стационара.

Литература

1. Bibek S, Xie Y, Gao J, et al. Role of Pre-procedural C-reactive Protein Level in the Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Inflammation* 2015; 38 (1): 159-69.
2. Chazov EI, Karpov YuA. Rationale Pharmacotherapy For Cardiovascular Diseases. A guidebook for medical practitioners. Moscow Littera Publishers 2014; 1056 p. Russian (Чазов Е. И., Карпов Ю. А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра 2014; 1056 с).
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32: 1769-818.
5. Kukharchuk VV, Kononov GA, Susekov AV et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. V revision. *Atherosclerosis* 2012; 2 (8): 61-94. Russian (Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Сусеков А. В. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. V пересмотр. Атеросклероз 2012; 2 (8): 61-94).
6. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 85p.
7. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty (Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558-65.
8. Ndrepepa G, Braun S, Tada T, et al. Comparative prognostic value of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention and chronic statin therapy. *Cardiovasc Revasc Med*. 2014; 15 (3): 131-6.
9. Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation* 2013; 128 (22): 2395-403.
10. Boytsov SA, Khomitskaya YuV. Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (4): 67-74. Russian (Бойцов С. А., Хомицкая Ю. В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 67-74).
11. Yao HM, Wan YD, Zhang XJ, et al. Long-term follow-up results in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stents: results from a single high-volume PCI centre. *BMJ Open* 2014; 4: e004892.
12. Zahn R, Neumann FJ, Buttner HJ, et al. Long-term follow-up after coronary stenting with the sirolimus-eluting stent in clinical practice: results from the prospective multi-center German Cypher Stent Registry. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 709-16.
13. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015; 11 (3): 253-60. Russian (Ахмеджанов НМ, Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и соавт. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015; 11 (3): 253-60).
14. Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Can J Cardiol* 2010; 26 (9): 330-5.
15. Gitt AK, Junger C, Smolka W, et al. Prevalence and overlap of different lipid abnormalities in statin-treated patients at high cardiovascular risk in clinical practice in Germany. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (11): 723-33.

ФАКТОРЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПАРАМЕТРОВ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Каменская О. В., Логинова И. Ю., Доронин Д. В., Чернявский А. М., Караськов А. М.

Цель. Оценка прогностической значимости параметров кардиопульмонального нагрузочного теста в улучшении качества жизни пациентов после трансплантации сердца.

Материал и методы. В исследование включены сорок пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), включенные в лист ожидания трансплантации сердца. До операции и после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) оценивали клинический статус, параметры кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ), качество жизни по результатам опросника SF-36.

Результаты. После ОТС отмечено достоверное повышение качества жизни по шкале "Физический компонент здоровья" с 36 (32-45) баллов до операции до 52 (49-55) баллов ($p < 0,05$) и по шкале "Психологический компонент здоровья" с 38 (34-50) до 51 (50-56) баллов. В 13% случаев повышения качества жизни не зарегистрировано. Среди параметров КПНТ значимую связь с повышением качества жизни по шкале "Физический компонент здоровья" показали предоперационный уровень толерантности к физической нагрузке (ОШ 2,10 (1,08-9,80), $p = 0,001$), пиковое потребление кислорода (ОШ 1,20 (0,97-2,61), $p = 0,037$), эффективность легочной вентиляции при нагрузке (ОШ 0,68 (0,36-1,27), $p = 0,047$). Кроме того, показано, что повышение качества жизни после ОТС зависит от эффективности восстановления потребления кислорода за первую минуту (ОШ 1,13 (1,02-1,27), $p = 0,024$). Связи параметров КПНТ с качеством жизни по шкале "Психологический компонент здоровья" опросника SF-36 не отмечено.

Заключение. Толерантность к физической нагрузке, пиковое потребление кислорода, эффективность легочной вентиляции при нагрузке, эффективность восстановления потребления кислорода после физической нагрузки, определенные по данным КПНТ у пациентов с выраженной ХСН, имеют высокую предикторную ценность в оценке вероятности повышения качества жизни по шкале "Физический компонент здоровья" опросника SF-36 после трансплантации сердца.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 13–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-13-18>

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, кардиопульмональный нагрузочный тест, качество жизни.

ФГБУ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Логинова И. Ю.* — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Доронин Д. В. — к.м.н., врач-кардиолог кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Караськов А. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
i_loginova@meshalkin.ru

BTPS — body temperature and pressure, saturated, NYHA — New York Heart Association, O_2 пульс — кислородный пульс, SF-36 — Short Form 36, STPD — standard temperature and pressure, dry, $T_{1/2} VO_2$ — время полувосстановления пикового потребления кислорода, VE — минутная вентиляция легких, VE/VCO_2 — вентиляторный эквивалент по углекислому газу, VE/VO_2 — вентиляторный эквивалент по кислороду, VO_2 — потребление кислорода, ДИ — доверительный интервал, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 12.12.2016
 Рецензия получена 29.12.2016
 Принята к публикации 11.01.2017

FACTORS OF LIFE QUALITY IMPROVEMENT AFTER HEART TRANSPLANTATION: PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST

Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Doronin D. V., Chernyavsky A. M., Karaskov A. M.

Aim. Evaluation of prognostic significance of the parameters of cardiopulmonary exercise test in life quality improvement for the post-cardiac transplantation patients.

Material and methods. Into the study, 40 patients included, with severe chronic heart failure (CHF), included in the waiting list for cardiac transplantation. Before and after orthotopic heart transplantation (OHT), clinical status was evaluated, cardiopulmonary exercise testing parameters (CET) and life quality by SF-36.

Results. After OHT the significant life quality improvement noted, by the scale "Physical health" from 36 (32-45) points before surgery to 52 (49-55) points ($p < 0,05$) and "Psychological health" from 38 (34-50) to 51 (50-56) points. In 13% cases life quality improvement was not noted. Among the CET parameters, significant relation with life quality improvement by "Physical" scale showed the pre-operation level of exercise tolerance (OR 2,10 (1,08-9,80), $p = 0,001$), peak of oxygen consumption (OR 1,20 (0,97-2,61), $p = 0,037$), efficacy of oxygen consumption in exertion (OR 0,68 (0,36-1,27), $p = 0,047$). Also, it was shown that life quality increase after OHT depends on efficacy of oxygen consumption baseline

return in first minute (OR 1,13 (1,02-1,27), $p = 0,024$). Any relations of CET with "Psychological" life quality by SF-36 were not noted.

Conclusion. Exercise tolerance, peak oxygen consumption, exertion ventilatory efficacy, efficacy of oxygen consumption baseline return after exercise, by CET in severe CHF patients, have high predictive value in evaluation of probability of life quality improvement by the scale "Physical health" of SF-36 after cardiac transplantation.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 13–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-13-18>

Key words: orthotopic cardiac transplantation; cardiopulmonary exercise test; life quality.

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

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) — неинвазивный метод оценки функционального статуса и физической работоспособности, параметры которого показали высокую прогностическую значимость при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Измерение дыхательных газов в сочетании с проведением электрокардиографии, измерением артериального давления и сатурации артериальной крови во время нагрузочного теста позволяет сделать вывод об эффективности работы сердечно-сосудистой и респираторной систем, проанализировать механизмы ограничения физической работоспособности. При определении показаний к трансплантации сердца КПНТ является “золотым стандартом” диагностики и прогнозирования течения заболевания и послеоперационного исхода [2].

Наиболее часто для определения прогноза заболевания и риска оперативного вмешательства исследователями используется пиковое потребление кислорода как интегральный показатель аэробной производительности организма, а также параметры эффективности легочной вентиляции, такие как VE/VCO_2 slope и др. [2-4]. Многие параметры КПНТ, включая эффективность восстановления потребления кислорода, по данным мировых рекомендаций, требуют дальнейшего изучения с целью определения их прогностической значимости [2].

В настоящее время качество жизни является важным критерием эффективности лечения, основанным на субъективном восприятии физиологических и психоэмоциональных факторов здоровья [5]. Уровень качества жизни не только позволяет оценить субъективное восприятие пациентом эффективности проведенного лечения и возможности адаптации в социальной среде после операции, но и сам по себе имеет высокую предикторную ценность в отношении долгосрочной выживаемости [6, 7]. Предполагается, что повышение толерантности к физической нагрузке после трансплантации сердца должно сопровождаться повышением качества жизни. Однако влияние ряда факторов, связанных с периоперационными осложнениями, действием иммуносупрессивной терапии и необходимостью проведения регулярных, в том числе инвазивных, клинических обследований, могут оказывать негативное влияние на качество жизни [8].

В связи с изложенным, целью данного исследования явилась оценка прогностической значимости параметров КПНТ в улучшении качества жизни пациентов после трансплантации сердца.

Материал и методы

В исследование включены сорок пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, включенные в лист ожидания транспланта-

ции сердца. Показанием к трансплантации сердца явилась терминальная ХСН: в 8 (20%) случаях ишемической этиологии, в 32 (80%) случаях как результат дилатационной кардиомиопатии. В группу вошли 34 (85%) мужчины и 6 (15%) женщин, в возрасте 46 (37-50) лет. Из исследования были исключены лица в возрасте младше 18 лет, с клапанными пороками сердца, с наличием острого инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, с опорно-двигательными нарушениями, с хронической обструктивной болезнью легких. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Ортопеческая трансплантация сердца (ОТС) была выполнена по биатриальной технологии. Органы были получены от доноров с зафиксированной смертью мозга, сохранены и транспортированы с использованием холодного кардиоплегического раствора. В послеоперационном периоде все реципиенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию. Пациенты проходили обследование до ОТС и были под наблюдением в течение 5 лет после хирургического лечения.

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование проводилось на велоэргометрической системе OXYCON Pro (Jaeger, Германия) по протоколу ступенчато возрастающей нагрузки до индивидуального максимума с последующим периодом восстановления. Толерантность к физической нагрузке оценивалась по времени выполнения нагрузки (мин) и пороговой мощности нагрузки (Вт).

В покое, при выполнении нагрузки и в восстановительном периоде с интервалом в 30 с регистрировали следующие показатели сердечно-сосудистой и респираторной систем: потребление кислорода (VO_2 , мл/мин), выделение углекислого газа (VCO_2 , мл/мин), частота дыхательных движений (1/мин), дыхательный объем (мл), минутный объем дыхания (VE , л/мин), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу и кислороду, которые рассчитывали с помощью функции slope как отношение VE к VCO_2 (VE/VCO_2) и к VO_2 (VE/VO_2), частоту сердечных сокращений (ЧСС, 1/мин), артериальное давление (torr), кислородный пульс (O_2 пульс = $VO_2/ЧСС$, мл/мин). В восстановительном периоде оценивали процент восстановления VO_2 и ЧСС за 1 минуту, время восстановления ЧСС (с), время полувосстановления пикового VO_2 ($T_{1/2} VO_2$, с). Показатели внешнего дыхания были приведены к условиям BTPS, а газообмена — STPD. Уровень анаэробного порога определен по методу V-slope [9].

Для оценки качества жизни использовали неспецифический опросник SF-36. Опросник состоит из 36 вопросов, результаты которых суммируются

в 2 шкалы: “Психологический компонент здоровья” и “Физический компонент здоровья”. Уровень качества жизни представлен в баллах от 0 до 100, большее количество баллов соответствует лучшему качеству жизни. Оценка качества жизни проводилась у всех пациентов при включении в лист ожидания трансплантации сердца, а также после ОТС.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_{25}-Q_{75})$), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Парное межгрупповое сравнение количественных показателей производили по критерию Вилкоксона. Препредикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

С 2010г в исследование включено 40 пациентов с выраженной ХСН, сниженной сократительной способностью миокарда: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 20 (17-27)%. Из исследования выбыли 2 пациента в результате летальности до операции. Промежуточным этапом перед трансплантацией сердца в 6 случаях явилась установка системы обхода левого желудочка “INCOR” по жизненным показаниям. Средний период наблюдения после ОТС составил 2,1 (1,1-3,2) года.

В результате проведенного хирургического лечения ФВ ЛЖ трансплантированного сердца в среднем составила 65 (62-70)%, ФК сердечной недостаточности пациентов повысился до I (в 68,4% случаев) или II (в 31,6% случаев) по классификации NYHA.

Течение раннего послеоперационного периода в 21,1% случаев сопровождалось явлениями умеренно выраженной сердечной и/или дыхательной недостаточности. В 3 случаях развилось острое отторжение трансплантата 3А-3Б степени, купированное высокими дозами кортикостероидов. Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 5,3%. Причиной летальности явилась острая сердечная и дыхательная недостаточность.

В отдаленном периоде после ОТС (5-летний период наблюдения) случаев летальности в результате сердечно-сосудистых причин не было зарегистрировано. Реакция отторжения трансплантата 3А-3Б степени зарегистрирована у 1 пациента в течение первого года после ОТС, 2А-2Б степени — у 7 пациентов. Отторжение успешно купировано после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим контролем эндомиокардиальной биопсии. Реакция отторжения трансплантата 1А-1Б

Таблица 1

Результаты кардиопульмонального нагрузочного тестирования до и после ортотопической трансплантации сердца

Параметр	До операции	После ортотопической трансплантации сердца
Пороговая мощность, Вт	47 (40-60)	103 (100-120)*
Время нагрузки, мин	6 (5-9)	16 (15-18)*
VO ₂ покой, мл/мин/кг	3,5 (2,7-3,8)	3,9 (2,7-4,5)
VE покой, л/мин	12 (10-14)	13 (11-15)
ЧСС покой, 1/мин	74 (66-84)	87 (81-96)
O ₂ пульс, мл/мин	3,5 (2,8-4,3)	3,6 (3,5-4,2)
VO ₂ пиковое, мл/мин/кг	10,3 (9,4-11,6)	19,4 (19,0-21,0)*
VE максимум, л/мин	35 (32-40)	70 (59-71)*
VE/VO ₂	41 (33-44)	38 (37-40)
VE/VCO ₂	42 (34-46)	35 (30-36)*
ЧСС максимум, 1/мин	120 (102-129)	141 (137-150)*
O ₂ пульс максимум, мл/мин	7,6 (6,4-9,0)	11,7 (11,0-12,2)*
T _{1/2} VO ₂ , с	122 (114-151)	60 (58-75)*
Время восстановления ЧСС, с	330 (300-390)	720 (660-900)*
VO ₂ восстановление, %/1 мин	9 (1,7-14,5)	30 (28,8-36,2)*
ЧСС восстановление, %/1 мин	10 (5,4-13,1)	2 (1,3-2,1)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: VO₂ — потребление кислорода, VE — минутная вентиляция, ЧСС — частота сердечных сокращений, O₂ пульс — кислородный пульс, VE/VO₂ — вентиляторный эквивалент по кислороду, VE/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по углекислому газу, T_{1/2} VO₂ — время полувосстановления пикового потребления кислорода.

была зарегистрирована у 6 пациентов, что не потребовало радикального изменения иммуносупрессивной терапии.

По данным КПНТ, пациенты с выраженной ХСН до операции характеризовались низкой толерантностью к физическим нагрузкам. Пороговая мощность нагрузки в среднем составила 47 (40-60) Вт, время нагрузки — 6 (5-9) минут. Пиковое VO₂ составило 10,3 (9,4-11,6) мл/мин/кг, что соответствует С классу ХСН по классификации Weber. Анаэробный порог был достигнут у 32 (80%) пациентов. Показатели реакции сердечно-сосудистой и респираторной систем на нагрузку пациентов до и после ОТС представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, трансплантация сердца приводит к достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, практически вдвое увеличивается уровень пикового VO₂. Повышается эффективность легочной вентиляции при нагрузке. Уровень VE/VCO₂ в среднем снижается на 17% ($p < 0,05$) и соответствует нормальным значениям. Уровень VE/VO₂ после ОТС имеет лишь тенденцию к снижению, без достоверных изменений. Кислородный пульс, который является косвенным отражением сердечного выброса, при нагрузке увеличивается в среднем на 54% по сравнению с дооперационными данными ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Влияние параметров кардиопульмонального нагрузочного теста
и клинических характеристик на улучшение качества жизни после трансплантации сердца**

Параметр	Физический компонент здоровья		Психологический компонент здоровья	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Пороговая мощность	2,10 (1,08-9,80)	0,001	0,97 (0,80-1,18)	н.д.
VO ₂ пиковое	1,20 (0,97-2,61)	0,037	0,98 (0,68-1,41)	н.д.
VE/VCO ₂	0,68 (0,36-1,27)	0,047	0,70 (0,39-1,26)	н.д.
% восстановления VO ₂ за 1 минуту	1,13 (1,02-1,27)	0,024	1,09 (0,99-1,21)	н.д.
ФК ХСН	0,40 (0,13-0,86)	0,024	0,33 (0,14-0,81)	0,012
ФВ ЛЖ	1,32 (1,08-1,63)	0,006	1,07 (0,97-1,11)	н.д.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал, VO₂ — потребление кислорода, VE/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по углекислому газу, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Обращает на себя внимание динамика параметров восстановления после нагрузочного тестирования. Эффективность восстановления VO₂ повышается: сокращается время восстановления VO₂, увеличивается процент восстановления VO₂ за первую минуту, несмотря на повышение толерантности к нагрузке. Напротив, время восстановления ЧСС достоверно увеличивается, а процент восстановления ЧСС за первую минуту значительно уменьшается.

Качество жизни у пациентов с выраженной ХСН ожидаемо снижено как по шкале “Физический компонент здоровья” (36 (32-45) баллов), так и по шкале “Психологический компонент здоровья” (38 (34-50) баллов) анкеты SF-36. После ОТС у 83% пациентов произошло значимое повышение уровня качества жизни. В среднем по группе качество жизни по шкале “Физический компонент здоровья” составило 52 (50-55) балла (p<0,05), по шкале “Психологический компонент здоровья” 51 (50-56) балл (p<0,05).

При проведении логистического анализа выявлены следующие взаимосвязи повышения качества жизни после ОТС с результатами КПНТ до операции. Улучшение качества жизни пациентов после ОТС по шкале “Физический компонент здоровья” имеет достоверную связь с исходным уровнем толерантности к физической нагрузке, уровнем пикового VO₂, эффективностью легочной вентиляции при нагрузке и эффективностью раннего восстановления VO₂ — таблица 2. Взаимосвязи уровня качества жизни по шкале “Психологический компонент здоровья” с параметрами нагрузочного тестирования не обнаружено. Кроме того, отмечено влияние исходного функционального состояния и сократительной способности миокарда на вероятность улучшения качества жизни после ОТС.

Наличие сахарного диабета, коронарной болезни сердца, инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, так же как возраст и ИМТ, значимо не влияли на качество жизни пациентов после ОТС.

Обсуждение

Качество жизни является важным показателем эффективности лечения, позволяющим характеризовать собственное восприятие пациента в отношении посттрансплантационной реабилитации и адаптации в социальной среде после операции [10]. В проведенном исследовании показано значимое повышение качества жизни после ОТС как по физическому, так и по психологическому компоненту. Однако у 17% пациентов повышения качества жизни после трансплантации сердца не произошло. Для анализа возможных причин и определения предикторов неблагоприятного субъективного восприятия были изучены параметры КПНТ, так как толерантность к физической нагрузке является одним из ведущих критериев в определении качества жизни пациента. Кроме того, многие параметры КПНТ являются независимыми объективными критериями в определении послеоперационного прогноза [2].

По данным нагрузочного тестирования толерантность к физической нагрузке пациентов-кандидатов на трансплантацию сердца была значительно снижена. Уровень пикового VO₂, равный 10,3 (9,4-11,6) мл/мин/кг и VE/VCO₂ slope, равный 42 (35-46), полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о плохом прогнозе заболевания и являются показанием для трансплантации сердца [11].

Обращает на себя внимание кинетика восстановления ЧСС и VO₂ после нагрузочного тестирования. В нашем исследовании показано, что, несмотря на невысокий объем выполненной работы, эффективность восстановления ЧСС и VO₂ у пациентов с ХСН значительно снижена. Причинами медленного восстановления VO₂ у пациентов с ХСН являются как нарушение способности системы кровообращения быстро обеспечить достаточное количество кислорода для ресинтеза креатинфосфата и восстановления миоглобина периферических мышц [12], так и нарушение транспорта кислорода через капиллярно-альвеолярную мембрану в резуль-

тате нарушений функции внешнего дыхания [13]. Медленное восстановление ЧСС у пациентов с выраженной ХСН, вероятно, связано с нейрорегуляторными механизмами компенсации сердечной недостаточности [14].

После ОТС увеличение времени выполнения нагрузочного теста сопровождалось повышением пороговой мощности нагрузки, пикового VO_2 , эффективности легочной вентиляции. VE/VCO_2 slope после операции составил 35 (30-36), что практически соответствует нормальным значениям и является фактором низкого риска кардиальных событий [11]. Кроме улучшения работы респираторного звена, после ОТС также возрастает эффективность работы сердечно-сосудистой системы: при выполнении нагрузки достоверно повышается максимальная ЧСС и O_2 пульс, который является неинвазивным индикатором реакции сердечного выброса на физическую нагрузку [9].

После ОТС происходит достоверное улучшение эффективности восстановления VO_2 : в три раза увеличивается скорость восстановления за первую минуту, время полувосстановления сокращается вдвое. Кинетика восстановления ЧСС показала обратный результат. Нами отмечено снижение скорости восстановления за первую минуту и достоверное увеличение времени полного восстановления ЧСС у пациентов, перенесших трансплантацию сердца.

Таким образом, повышение толерантности к физической нагрузке, повышение эффективности легочной вентиляции и газообмена пациентов после ОТС сопровождается повышением качества жизни как по шкале “Физический компонент здоровья”, так и по шкале “Психологический компонент здоровья” опросника SF-36.

При анализе взаимосвязи изучаемых параметров показано следующее. Значимую предикторную ценность в отношении улучшения качества жизни после ОТС по шкале “Физический компонент здоровья” показали исходный уровень толерантности к физической нагрузке, уровень пикового VO_2 и эффективно-

сти легочной вентиляции (VE/VCO_2). Нами также показана прогностическая значимость одного из параметров восстановительного периода КПНТ. Более высокая эффективность раннего восстановления VO_2 до операции взаимосвязана с улучшением качества жизни по шкале “Физический компонент здоровья” (ОШ 1,32 (1,08-1,63), $p=0,006$). Среди других характеристик влияние на динамику субъективной оценки физического состояния оказывают предоперационный уровень ФВ ЛЖ и класс ХСН.

Несмотря на повышение физической работоспособности, улучшение характеристик работы сердечно-сосудистой, дыхательной систем, повышение ФВ ЛЖ после ОТС и параллельное повышение качества жизни по шкале “Психологический компонент здоровья”, взаимосвязи между данными параметрами не отмечено.

Ограничением данного исследования явился небольшой объем выборки, что не позволило достоверно определить пороговые значения параметров, имеющих предикторную ценность. Нам представляется актуальным выявление такого уровня параметров КПНТ, который, являясь показателем к трансплантации сердца, обеспечивал бы высокую вероятность благоприятного исхода ОТС.

Заключение

Результаты оценки качества жизни после ОТС показали повышение уровня субъективной оценки в 83% случаев. Результаты КПНТ у пациентов с выраженной ХСН до трансплантации сердца имеют прогностическое значение в отношении повышения субъективной оценки по шкале “Физический компонент здоровья” после ОТС. Факторами повышения качества жизни после трансплантации сердца явились более высокий уровень пикового VO_2 , эффективности легочной вентиляции при нагрузке, а также более высокая эффективность раннего восстановления VO_2 после физической нагрузки. Связи параметров КПНТ с качеством жизни по шкале “Психологический компонент здоровья” опросника SF-36 нами не отмечено.

Литература

- Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, et al. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65: 1213-23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.65.6.1213>
- Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2012; 126: 2261-2274. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31826fb946>
- Giverts Iu, Poltavskaja MG, Brand AV, et al. The results of stress tests with gas analysis in various categories of the patients with chronic heart failure. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya* 2013; 6: 53-9. Russian (Гиверц И.Ю., Полтавская М.Г., Бранд А.В. и др. Результаты нагрузочных проб с газовым анализом у различных категорий пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2013; 6: 53-9).
- Shipulin VM, Andreev SL, Aymanov RV, et al. Evaluation of the results of surgical treatment in patients with ischemic heart failure in combination with mitral insufficiency. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2015; 19 (1): 28-35. Russian (Шипулин В.М., Андреев С.Л., Айманов Р.В. и др. Оценка результатов хирургического лечения у больных сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с митральной недостаточностью. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2015; 19 (1): 28-35).
- Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, et al. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplantation* 2013; 96: 316-23. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31829853eb>
- Karapolat H, Engin C, Eroglu M, et al. Efficacy of cardiac rehabilitation program in patients with end-stage heart failure, heart transplantation patients, and left ventricular assist device recipients. *Transplant Proc* 2013; 45 (9): 3381-85. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.06.009>
- Yardley M, Havik OE, Grov I, et al. Peak oxygen uptake and self-reported physical health are strong predictors of long-term survival after heart transplantation. *Clin Transplant* 2016; 30 (2): 161-169. <https://doi.org/10.1111/ctr.12672>
- Got'e SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patient with a transplanted heart. Guidelines for the management of patients undergoing heart transplantation. S.-Tver': Triada, 2014. p. 144. Russian (Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. Пациент с трансплантированным

- ным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. С.-Петербург: Трида, 2014. 144 с).
9. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. p. 585.
 10. Shevchenko AO, Khalilulin TA, Mironov BL, et al. Quality of life assessment in cardiac transplant recipients. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2014; 4: 11-6. Russian (Шевченко А. О., Халилулин Т. А., Мironov Б. Л. и др. Оценка качества жизни пациентов с трансплантированным сердцем. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2014; 4: 11-6). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-4-11-16>
 11. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Chronic Heart Failure. A Prognosticating Algorithm for the Individual Patient. Chest 2004; 126 (3): 942-50. <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.942>
 12. Tanabe Y, Takahashi M, Hosaka Y, et al. Prolonged recovery of cardiac output after maximal exercise in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2000; 35 (5): 1228-36. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00517-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00517-9)
 13. Klinkova AS, Kamenskaya OV, Karasov AM Respiratory function in patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery 2014; 18 (2): 27-31. Russian (Клинова А. С., Каменская О. В., Караськов А. М. Функция внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Патология кровообращения и кардиохирургия 2014; 18 (2): 27-31).
 14. Kriatselis CD, Nedlos S, Kelle S, et al. Oxygen kinetics and heart rate response during early recovery from exercise in patients with heart failure. Cardiol Res Pract 2012; 2012: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2012/512857>

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Администрация Владимирской области
Департамент здравоохранения Владимирской области
ФБГУ ВПО “Владимирский государственный университет им. Столетовых”
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”**

I НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ “ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО”

3-4 октября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в I Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов “Золотое кольцо”, которая состоится в г. Владимир, ул. Горького, д. 87 (Владимирский государственный университет).

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru

600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 25, ГБУЗ ВО “ГБ№4 г. Владимира”. **Елена Викторовна Кулибаба, к.м.н., главный кардиолог, г. Владимир.** Тел.: 8910 7785500. E-mail: kulibaba.e@yandex.ru

Регистрационную форму с отметкой “Золотое кольцо” необходимо выслать в Оргкомитет **до 25 сентября 2017г на электронный адрес:** registraciya.cardio@gmail.com

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ С ОЦЕНКОЙ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМОЙ СЕРДЦА

Бабокин В. Е., Пронина В. П., Мищенко Ю. В., Ананко В. А., Мартаков М. А.

Сегодня хирурги всего мира используют технику левожелудочковой реконструкции (ЛЖР), разработанную профессором В. Дором. Но часто по данным эхокардиографии в послеоперационном периоде левый желудочек (ЛЖ) приобретает сферическую форму. При этом нормальная геометрическая форма ЛЖ концептуализирована как вытянутый эллипс с длинной осью, направленной от вершины до основания сердца.

Цель. Оценить эффективность модифицированной ЛЖР с использованием Z-образного шва для формирования верхушки ЛЖ у больных с постинфарктными аневризмами сердца.

Материал и методы. Двенадцать пациентов с передне-перегородочно-верхушечной локализацией аневризмы ЛЖ, имеющие в анамнезе инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев, с фракцией выброса ЛЖ менее 45% подвергнуты модифицированной ЛЖР с использованием Z-образного шва. Эффективность хирургической коррекции оценивалась по данным эхокардиографии в раннем периоде наблюдения до 1 месяца после операции в сравнении с дооперационными показателями.

Результаты. У всех пациентов хирургическое лечение прошло успешно. Индекс сферичности статистически значимо уменьшился в фазу диастолы на базальном уровне с $0,83 \pm 0,17$ до $0,63 \pm 0,11$ ($p=0,05$) и на верхушечном уровне с $0,56 \pm 0,12$ до $0,37 \pm 0,09$ ($p=0,01$). Индекс конусности увеличился на базально-среднем уровне с $1,26 \pm 0,06$ до $1,67 \pm 0,40$ ($p=0,05$), на средне-верхушечном уровне с $1,34 \pm 0,30$ до $1,4 \pm 0,34$ ($p=0,05$).

Заключение. Модифицированная левожелудочковая реконструкция с Z-образным швом формирует эллипсоидную форму сердца и является эффективным методом хирургического лечения постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 19–23

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-19-23>

Ключевые слова: аневризма левого желудочка, реконструкция левого желудочка, эхокардиография, индекс конусности, индекс сферичности.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Бабокин В. Е.* — к.м.н., зав. отделением кардиохирургии, Пронина В. П. — к.м.н., в.н.с. отделения функциональной диагностики, Мищенко Ю. В. — м.н.с. отделения кардиохирургии, Ананко В. А. — м.н.с. отделения кардиохирургии, Мартаков М. А. — д.м.н., в.н.с. отделения кардиохирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
babokin@bk.ru

КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖР — левожелудочковая реконструкция, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 20.07.2017

Рецензия получена 24.07.2017

Принята к публикации 31.07.2017

RESULTS OF THE MODIFIED LEFT VENTRICLE RECONSTRUCTION WITH EVALUATION OF GEOMETRIC PARAMETERS IN POSTINFARCTION ANEURYSM OF THE HEART

Babokin V. E., Pronina V. P., Mishchenko Yu. V., Ananko V. A., Martakov M. A.

Modern times, surgeons of the entire world utilize the technics of left ventricular reconstruction (LVR) developed by professor Dor V. However, oftenly the left ventricle (LV) presents with a spheric shape in postoperation period, by echocardiography. When, normally, geometry of the LV is conceptualized as a stretched ellipse with longitudinal axis directed from apex to the base of the heart.

Aim. To evaluate effectiveness of modified LVR using Z-suture to create the LV apex in patients with postinfarction heart aneurysms.

Material and methods. Twelve patients with anterior-septal localization of the LV aneurysm having myocardial infarction in anamnesis more than 6 months, with LV ejection fraction less 45%, underwent the modified LVR with Z-suture. Efficacy of the correction was assessed by echocardiography data in short term period till 1 month after the operation, comparing with pre-surgery data.

Results. In all patients surgery proceeded successfully. Sphericity index significantly decreased in diastolic phase at basal level from $0,83 \pm 0,17$ to $0,63 \pm 0,11$ ($p=0,05$)

and at apical level from $0,56 \pm 0,12$ to $0,37 \pm 0,09$ ($p=0,01$). Conical index increased at basal level from $1,26 \pm 0,06$ to $1,67 \pm 0,40$ ($p=0,05$), at middle-apical level from $1,34 \pm 0,30$ to $1,4 \pm 0,34$ ($p=0,05$).

Conclusion. The modified left ventricular reconstruction with Z-suture forms the ellipsoid heart shape and is an effective method of surgery of postinfarction LV aneurysm.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 19–23

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-19-23>

Key words: left ventricle aneurysm, left ventricle reconstruction, echocardiography, conical index, sphericity index

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia.

После трансмурального инфаркта миокарда в 10-35% случаев формируется постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ), в 80-90% — передне-перегородочно-верхушечной локализации [1-8].

Наличие аневризмы ЛЖ сердца ассоциировано с увеличением риска развития хронической сердечной недостаточности, тромбообразования и жизнеугрожающих аритмий [9-12]. Выживаемость при развитии данного осложнения не превышает 60% как при

естественном течении заболевания, так и при медикаментозной терапии [5, 13-15]. Улучшению исходов у пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ может способствовать оптимизация хирургической тактики.

У пациентов с аневризмой ЛЖ госпитальная смертность составляет от 5 до 11%, а при присоединении сердечной недостаточности достигает 18-20% [5, 16-21]. В настоящее время хирурги всего мира исполь-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов (n=12)
с аневризмой ЛЖ до операции

Показатель	Значение
Возраст (M±SD), лет	57,4±1,9
Количество инфарктов миокарда в анамнезе (M±SD), n	1,3±0,53
Давность инфаркта миокарда (M±SD), лет	3,8±1,4
Функциональный класс стенокардии, % (n)	II 33% (4)
	III 42% (5)
	IV 25% (3)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, % (n)	I 17% (2)
	II 42% (5)
	III 33% (4)
	IV 8% (1)
Тип аневризмы левого желудочка, % (n)	1 67% (8)
	2 25% (3)
	3 8% (1)
Количество пораженных коронарных артерий, % (n)	1 33% (4)
	2 33% (4)
	3 33% (4)
Сахарный диабет 2-го типа, % (n)	25% (3)
Гипертоническая болезнь, III ст., % (n)	58% (7)

Сокращение: NYHA — New York Heart Association.

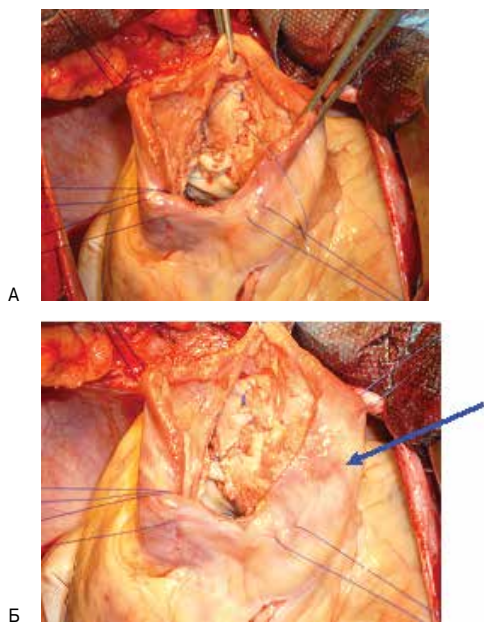


Рис. 1 (А, Б). Этапы модифицированной левожелудочковой реконструкции: **А** — формирование Z-образного шва мононитью 3/0 с двумя иглами № 30, **Б** — сформированный Z-образный шов (указан стрелкой).

зуют технику левожелудочковой реконструкции (ЛЖР), разработанную профессором В. Дором [5, 20-24]. Но по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) при использовании ЛЖР в послеоперационном периоде ЛЖ часто приобретает сферическую форму, что не соответствует физиологическим параметрам эллипсоидной полости [25]. Нормальная геометрическая форма ЛЖ концептуализирована как вытяну-

тый эллипс с длинной осью, направленной от вершины до основания [26]. Во время сердечного цикла стенки ЛЖ укорачиваются, утолщаются и закручиваются вдоль длинной оси. Эхокардиографические методы, в частности доплер, имеют отличные временные разрешения и обеспечивают изображение мгновенной скорости движения миокарда [26]. Коническая форма вершины ЛЖ необходима для обеспечения нормальной сократительной функции сердца. При ишемическом повреждении геометрия ЛЖ изменяется в результате переориентации косых волокон вершины в более горизонтальное положение, что приводит к снижению торсионного движения вершины и впоследствии к ухудшению систолической функции ЛЖ [12, 27, 28].

Увеличение диаметра ЛЖ повышает напряжение его стенки, в результате страдает субэндокардиальная перфузия миокарда [29]. Этот механизм имеет наибольшее значение в ухудшении коронарной перфузии оставшегося миокарда и занимает ведущее место в прогрессировании ишемии миокарда у пациентов в условиях постинфарктного ремоделирования сердца [30, 31]. Установлено, что процесс формирования рубца и ремоделирования активируется даже после успешной реканализации инфаркт-ассоциированной коронарной артерии [32].

Процесс ремоделирования ЛЖ начинает развиваться до манифестации клинических проявлений сердечной недостаточности. Эти изменения часто носят мозаичный характер, что в последующем становится одной из причин возникновения re-entry, развития желудочковых нарушений ритма сердца и внезапной смерти [33, 34]. Последнее доказано патофизиологическими и морфологическими исследованиями [35-39].

Цель настоящего исследования — повысить эффективность хирургического лечения больных с постинфарктными аневризмами ЛЖ и оценить с помощью ЭхоКГ показатели геометрии ЛЖ в раннем послеоперационном периоде после модифицированной ЛЖР с использованием Z-образного шва.

Материал и методы

В исследование вошли 12 пациентов с переднеперегородочно-верхушечной локализацией аневризмы ЛЖ. Критериями включения пациентов в исследование были наличие в анамнезе инфаркта миокарда давностью более 6 месяцев с формированием аневризмы ЛЖ; фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 45%. Критериями исключения пациентов из исследования были наличие органических пороков сердца ревматической и инфекционной этиологии, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, правожелудочковая недостаточность, тяжелая легочная гипертензия, не связанная с митральной недостаточностью.

Проведение исследования полностью соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации, все больные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все 12 пациентов были подвергнуты ЛЖР с использованием Z-образного шва в течение 2016-2017 гг в отделении кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Исходные дооперационные показатели пациентов, вошедших в исследование, представлены в таблице 1.

Для придания физиологичной эллипсоидной формы ЛЖ мы использовали методику, объединяющую опыт хирургов [18, 20, 22-24] с разработанным самостоятельно методом [40]. Последний заключался в следующем: после вскрытия полости аневризмы ЛЖ выполнялись эндокардэктомия, размещение внутривентрикулярного баллона, соответствующего объему полости ЛЖ и типоразмером в зависимости от площади тела пациента, наложение кисетного шва по краю рубца с последующим затягиванием, затем накладывались два Z-образных шва, один из которых формировался путем вкола иглы с нитью в области смыкания перегородки и задней стенки ЛЖ с выколом на расстоянии 3-5 мм с наружным охватом нити кисетного шва. После этого точно так же проводилась нить на расстоянии 3-5 мм от первых вкола и вкола, и с шагом нити 3-5 мм формировалась вторая линия Z-образного шва (рис. 1). Далее аналогично выполнялся второй Z-образный шов на диаметрально противоположной стороне боковой стенки ЛЖ. Таким образом, Z-образные швы позволяли сформировать более физиологичную эллипсоидную верхушку сердца. Затем в образованный дефект вшивалась заплата из плетеного синтетического материала обвивным швом с захватом кисетного и Z-образных швов. Затягивание последних швов проводилось с профилактикой воздушной эмболии: включением аппарата искусственной вентиляции легких, заполнением полости ЛЖ физиологическим раствором NaCl 0,9%. После снятия зажима с маммарокоронарного шунта проводили электрокоагуляцию мягких тканей, заплату закрывали синтетическим гемостатиком для профилактики кровотечения, оставшиеся над заплатой ткани сшивали двурядным швом. По завершении профилактики воздушной эмболии снимался зажим с аорты, восстанавливалась работа сердца, отключалось искусственное кровообращение по общепринятой методике.

Эффективность хирургической коррекции оценивалась по данным ЭхоКГ в раннем периоде наблюдения до 1 месяца после операции. Контрольные исследования проводились на ультразвуковом приборе ARTIDA (“Тошиба”, Япония) в В- и М-режимах, секторальным датчиком (2,7-3,5 МГц). Конечно-систолический (КСО), конечно-диастолический (КДО)

Таблица 2

Показатели гемодинамики ЛЖ до и после модифицированной ЛЖР

Показатель	До операции (n=12)	После операции (n=12)	Значение p
КДО (М±m), мл	187±11	133±38	0,007
КСО (М±m), мл	104±31	69±23	0,006
ФВ (М±m), %	41±5,9	47±6	0,007

Примечание: значение $p \leq 0,05$ обозначает статистическую значимость различий между показателями до и после операции.

объемы и ФВ ЛЖ рассчитывались по формуле “площадь — длина” в модификации Simpson из апикальной четырехкамерной позиции.

Линейные показатели по длинной оси ЛЖ определялись как расстояние от фиброзного кольца митрального клапана до верхушки ЛЖ в диастолу; линейные размеры коротких осей оценивали на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ в четырехкамерных позициях, рассчитывались индексы сферичности и конусности. Индекс сферичности определялся как соотношение короткой оси на различных уровнях (базальном, среднем, апикальном) к длинной оси в диастолу. Индекс конусности рассчитывали как отношение коротких осей друг к другу. Измерение индексов сферичности и конусности позволили описать характер ремоделирования ЛЖ у больных с аневризмой сердца до и сразу после хирургической коррекции.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5. Количественные параметры описывали с помощью среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнение количественных данных в двух группах проводили с помощью двустороннего критерия Стьюдента (t-test). В случае зависимых выборок (последовательные наблюдения) применяли двусторонний критерий Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты

У пациентов, отобранных для оперативного лечения, отмечалось выраженное увеличение КДО и КСО, а также значительное снижение систолической функции, что отражалось в уменьшении ФВ. После операции выявлено статистически значимое уменьшение размеров ЛЖ и улучшение его систолической функции (табл. 2).

До операции по результатам эхокардиографических измерений у больных с постинфарктной аневризмой ЛЖ отмечали увеличение продольной оси ЛЖ в среднем до $9,1 \pm 1,6$ см и увеличение короткой оси ЛЖ на верхушечном уровне до $6,9 \pm 0,7$ см по сравнению с показателями здоровых людей. В раннем послеоперационном периоде длинная ось ЛЖ в диа-

Таблица 3

Индекс сферичности ЛЖ по данным ЭхоКГ до и после модифицированной ЛЖР

Индекс сферичности	До операции	После операции	Норма	Значение p
Базальный (M±m), см	0,83±0,17	0,63±0,11	0,54	0,05
Средний (M±m), см	0,5±0,09	0,56±0,12	0,52	0,37
Верхушечный (M±m), см	0,56±0,12	0,37±0,09	0,31	0,01

Примечание: значение $p \leq 0,05$ обозначает статистическую значимость различий между показателями до и после операции.

Таблица 4

Индекс конусности ЛЖ по данным ЭхоКГ до и после модифицированной ЛЖР

Индекс конусности	До операции	После операции	Норма	Значение p
Базальный/средний (M±m)	1,26±0,06	1,67±0,4	1,5	0,05
Средний/верхушечный (M±m)	1,34±0,3	1,4±0,34	1,75	0,05

Примечание: значение $p \leq 0,05$ обозначает статистическую значимость различий между показателями до и после операции.

стола стала короче до $8,52 \pm 0,96$ см. Индекс сферичности на базальном и верхушечном уровнях значимо претерпел изменения, и в послеоперационном периоде приблизился к нормальным показателям (табл. 3). Индекс конусности на базально-среднем и средне-верхушечном уровнях в послеоперационном периоде также значимо отличался от дооперационных показателей (табл. 4).

Таким образом, после выполненной модифицированной ЛЖР анализ показателей геометрии ЛЖ свидетельствовал о положительной динамике.

Обсуждение

Левожелудочковая реконструкция, разработанная профессором В. Дором [22], часто приводит к формированию сферической формы ЛЖ. Разработанный нами способ представляет собой модификацию ЛЖР по Дору [40] и улучшает форму ЛЖ, приближая ее к физиологичной. Он включает дополнительные Z-образные швы для формирования неверхушки сердца и приданию полости ЛЖ эллипсоидной формы. Нормальная геометрическая форма ЛЖ представляет собой вытянутый эллипс с длинной осью, направленной от вершины до основания [26]. С помощью ЭхоКГ мы доказали наличие физиологической конусности у пациентов в послеоперационном периоде и, тем самым, преимущества модифицированной ЛЖР. Улучшение геометрических показате-

лей в свою очередь положительно влияют на показатели гемодинамики, в частности, на улучшение систолической функции ЛЖ. Уменьшение конечных объемов снижает напряжение стенки ЛЖ, улучшая перфузию миокарда. Вкупе с аортокоронарным шунтированием, выполненным всем пациентам, это ликвидирует ишемию миокарда, останавливает процесс ремоделирования сердца и прогрессирование сердечной недостаточности.

Заключение

На основании полученных данных можно утверждать, что модифицированная ЛЖР с Z-образным швом, формирующая эллипсоидную форму сердца, представляется эффективным методом хирургического лечения постинфарктной аневризмы ЛЖ за счет уменьшения степени выраженности процессов постинфарктного ремоделирования ЛЖ, улучшения его сократительной функции. Эхокардиографические показатели сферичности и конусности ЛЖ — важные параметры геометрии ЛЖ, позволяющие прогнозировать течение раннего послеоперационного периода и влиять на прогрессирование ремоделирования в среднесрочном и долгосрочном периодах наблюдения. Изучение динамики размеров, функции, геометрии ЛЖ и выживаемости больных могут стать объектом последующих исследований.

Литература

1. Akchurin RS, Shiryayev AA, Zemishkevich SL, et al. Assessment of hospital death factors in patients with coronary heart disease at a high surgical risk. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005; 2: 14-20. Russian (Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Земешкевич С.Л., и др. Оценка факторов госпитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца с высоким операционным риском. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2005; 2: 14-20).
2. Belov YuV, Varaksin VA. Current concepts on postinfarction remodeling of the left ventricle. Russian Medical Journal 2002; 10: 469-71. Russian (Белов Ю.В., Вараксин В.А. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка. Российский медицинский журнал 2002; 10: 469-71).
3. Chernyavskiy AM, Babokin VE, Chernov VI, et al. Endoaneurysmectomy and endocardial repair of the left ventricle during surgical repair of postinfarction cardiac aneurysms. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1998; 4: 15-9. Russian (Чернявский А.М., Бабокин В.Е., Чернов В.И., и др. Эндоаневризмомектомия и эндокардиальная пластика левого желудочка при хирургическом лечении постинфарктных аневризм сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998; 4: 15-9).
4. Shipulin VM, Babokin VE, Vorozhtsova IN, et al. Aneurysmectomy risk factors in patients with coronary heart disease and disseminated postinfarct atherosclerosis. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2004; 2: 17-21. Russian (Шипулин В.М., Бабокин В.Е., Ворожцова И.Н., и др. Факторы риска операции аневризмомектомии

- у больных ишемической болезнью сердца с обширным постинфарктным кардиосклерозом. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2004; 2: 17-21).
5. Antunes PE, Silva R, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27 (2): 210-5. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.11.010.
 6. Parachuri VR, Adhyapak SM, Kumar P, et al. Ventricular restoration by linear endoventricular patchplasty and linear repair. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2008; 16 (5): 401-6. doi: 10.1177/021849230801600512.
 7. Khokhlunov SM, Semagin AP, Poliakov VP, et al. Long-term results of surgical treatment for ventricular tachyarrhythmias in patients with coronary heart disease and postinfarction left ventricular aneurysms. Cardiology and Cardiovascular Surgery 2009; 2 (5): 56-61. Russian (Хохлунов С.М., Семагин А.П., Поляков В.П., и др. Отдаленные результаты хирургического лечения желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктной аневризмой левого желудочка. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2009; 2 (5): 56-61).
 8. Aliyev E, Dolapoglu A, Beketaev I, et al. Left ventricular aneurysm repair with endoaneurysmorrhaphy technique: an assessment of two different ventriculotomy closure methods. Heart Surg Forum 2016; 19 (2): E054-8. doi: 10.1532/hst.1358.
 9. Shen WF, Tribouilloy C, Mirode A, et al. Left ventricular aneurysm and prognosis in patients with first acute transmural anterior myocardial infarction and isolated left anterior descending artery disease. Eur Heart J 1992; 13 (1): 39-44.
 10. Babokin VE, Shipulin VM, Antonchenko IV, et al. Radiofrequency labels in surgical treatment of left ventricle postinfarction aneurysms and ventricular tachycardias. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2011; 5: 23-8. Russian (Бабокин В.Е., Шипулин В.М., Антонченко И.В., и др. Радиочастотные метки в хирургическом лечении больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка и желудочковыми тахикардиями. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2011; 5: 23-8).
 11. Babokin V, Shipulin V, Batalov R, Popov S. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 146 (5): 1133-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.067.
 12. Jung MH, Yoon HJ, Jung HO. The Influence of Apical Aneurysm on Left Ventricular Geometry and Clinical Outcomes: 3-Year Follow-Up Using Echocardiography. Echocardiography 2016; 33 (6): 814-20. doi: 10.1111/echo.13188.
 13. Pavlov AV, Gordeev ML, Tereshchenko VI. Types of surgical treatment for postinfarction left ventricular aneurysms. Almanac of Clinical Medicine 2015; 38: 105-12. Russian. doi:10.18786/2072-0505-2015-38-105-112 (Павлов А.В., Гордеев М.Л., Терешенко В.И. Виды хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка. Альманах клинической медицины 2015; 38: 105-12).
 14. Nagle RE, Williams DO. Proceedings: Natural history of ventricular aneurysm without surgical treatment. Br Heart J 1974; 36 (10): 1037.
 15. Kawata T, Kitamura S, Kawachi K, et al. Systolic and diastolic function after patch reconstruction of left ventricular aneurysms. Ann Thorac Surg 1995; 59 (2): 403-7. doi: https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)00868-8.
 16. Bokeria LA, Goluhova EZ, Polyakova IP. Electrophysiological nonhomogeneity of myocardium in patients with ventricular arrhythmias of different genesis. Kardiologia 1997; 37 (2): 22-7. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полякова И.П. Электрофизиологическая неомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза. Кардиология 1997; 37 (2): 22-7).
 17. Shipulin VM, Karpov RS, eds. Fundamental aspects of treatment of cardiac insufficiency in cardio-surgery. Monograph. Tomsk: STT; 2009. 262 p. Russian (Шипулин В.М., Карпов Р.С. Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии. Коллективная монография. Томск: STT; 2009. 262 с.).
 18. Dor V. Left ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy. J Card Surg 2002; 17 (3): 180-7. doi: 10.1111/j.1540-8191.2002.tb01197.x.
 19. O'Neill JO, Starling RC, Khaykin Y et al. Residual high incidence of ventricular arrhythmias after left ventricular reconstructive surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130 (5): 1250-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.06.045.
 20. Menicanti L, Castelvichio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134 (2): 433-41. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.12.027.
 21. Rosseykin EV, Kobzev EE, Evdokimov ME, et al. Surgical left ventricular reconstruction in patients with significant left ventricular dysfunction (EF<25%). Bulletin of Bakoulev C CVS for Cardiovascular Surgery Cardiovascular Diseases 2015; 16 (6): 62. Russian (Россейкин Е.В., Кобзев Е.Е., Евдокимов М.Е., и др. Хирургическая реконструкция левого желудочка у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка (ФВ < 25%). Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2015; 16 (6): 62).
 22. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, et al. Endoventricular patch reconstruction of ischemic failing ventricle. a single center with 20 years experience. advantages of magnetic resonance imaging assessment. Heart Fail Rev 2004; 9 (4): 269-86. doi: 10.1007/s10741-005-6804-5.
 23. Sartipy U, Albåge A, Lindblom D. The Dor procedure for left ventricular reconstruction. Ten-year clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27 (6): 1005-10. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.01.055.
 24. Babokin VE, Batalov R. Reply to the editor. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 145 (3): 892-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.036.
 25. Pavlyukova EN, Trubina EV, Karpov RS. Left ventricle strain/strain rate in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. Sibirskii Meditsinskii Zhurnal 2012; 27 (3): 37-42. Russian (Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Деформация левого желудочка у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по данным ультразвуковой технологии "след пятна". Сибирский медицинский журнал 2012; 27 (3): 37-42).
 26. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (10): 1988-2001. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.030.
 27. Pavlyukova EN, Karpov RS. Left ventricular strains, rotation and torsion in patients with ischemic disease and dilated cardiomyopathy. Terapevticheskiy arkhiv 2012; 84 (9): 11-6. Russian (Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С. Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. Терапевтический архив. 2012; 84 (9): 11-6).
 28. Buckberg G, Hoffman JI, Nanda NC, et al. Ventricular torsion and untwisting: further insights into mechanics and timing interdependence: a viewpoint. Echocardiography 2011; 28 (7): 782-804. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01448.x.
 29. Savage EB, Downing SW, Ratcliffe MB, et al. Impact of left ventricular aneurysm. Changes in ventricular mechanics, hemodynamics, and oxygen consumption. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104 (3): 752-62.
 30. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89 (3): 321-31.
 31. Louagie Y, Alouini T, Lespérance J, Pelletier LC. Left ventricular aneurysm with predominating congestive heart failure. A comparative study of medical and surgical treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94 (4): 571-81.
 32. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation 2004; 109 (9): 1121-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000118496.44135.A7.
 33. Sartipy U. Guided or nonguided endocardectomy during surgical ventricular reconstruction? J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 145 (3): 891-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.087.
 34. Komatsu Y, Jadidi A, Sacher F, et al. Relationship between MDCT-imaged myocardial fat and ventricular tachycardia substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Heart Assoc 2014; 3 (4). pii: e000935. doi: 10.1161/JAHA.114.000935.
 35. Babokin VE, Rogovskaya YuV, Shipulin VM, et al. The morphology of electrophysiological disorders of myocardium in postinfarction aneurysm and ventricular tachycardia. Russ J Cardiol 2015; 11 (127): 18-22. Russian. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-18-22 (Бабокин В.Е., Роговская Ю.В., Шипулин В.М., и др. Морфология электрофизиологических нарушений миокарда при постинфарктной аневризме и желудочковой тахикардии. Российский кардиологический журнал 2015; 11 (127): 18-22).
 36. Mochula O, Shelkovnikova T, Ussov WY, et al. Use of contrast-enhanced MRI of the heart in detection of risk of supraventricular tachyarrhythmias in patients with recent myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson 2015; 17 (Suppl 1): P255. doi: 10.1186/1532-429X-17-S1-P2552015:1-2.
 37. Babokin VE, Shipulin VM, Minin SM, et al. Interrelation of electrophysiological and perfusion changes in patients with left ventricular aneurysm. Kardiologia. 2016; 56 (4): 11-5. Russian. doi: http://dx.doi.org/10.18565/cardi.2016.4.11-15 (Бабокин В.Е., Шипулин В.М., Минин С.М., и др. Взаимосвязь перфузионных и электрофизиологических изменений у больных ишемической болезнью сердца с аневризмой левого желудочка. Кардиология. 2016; 56 (4): 11-5).
 38. Bogunetsky AA, Ussov VY, Babokin VY. Cardiovascular magnetic resonance with contrast agent: prognostic role in determining arrhythmogenic focus. Bulletin of Siberian Medicine 2014; 13 (1): 98-102. Russian. doi: 10.20538/1682-0363-2014-1-98-102 (Богунецкий А.А., Усов В.Ю., Бабокин В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением: прогностическая роль в определении аритмогенного очага. Бюллетень сибирской медицины 2014; 13 (1): 98-102).
 39. Dor V, Di Donato M, Civaia F. Past myocardial infarct left ventricular remodeling: role of magnetic resonance imaging for the assessment of its pathophysiology after left ventricular reconstruction. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2014; 3: 14-27. Russian (Дор В., Ди Донато М., Сивая Ф. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: магнитно-резонансная томография для оценки патофизиологии после реконструкции левого желудочка. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2014; 3: 14-27).
 40. Babokin VE, Popov MA. Endoventricular patch repair at left ventricular aneurysms. Russian Federation patent 2613675. 2017 March 21. Russian (Бабокин В.Е., Попов М.А. Эндовентрикулярная пластика заплатой при аневризмах левого желудочка. Пат. 2613675 Рос. Федерация; опублик. 21.03.2017. Бюл. № 9).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ АНТРАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ И КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ

Мамчур И. Н., Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е., Бохан Н. С., Романова М. П., Хоменко Е. А.

Цель. Изучить и сравнить механическую функцию левого предсердия (ЛП) до и непосредственно после выполнения криобаллонной и радиочастотной изоляции легочных вен (ЛВ).

Материал и методы. В исследование включено 43 пациента с симптомной фибрилляцией предсердий, устойчивой к антиаритмической терапии. Из них 21 кандидат на криобаллонную изоляцию ЛВ, в возрасте $57,8 \pm 8,7$ лет (из них 11 мужчин и 10 женщин) и 22 кандидата на радиочастотную абляцию в возрасте $54,4 \pm 11$ лет, из которых было 6 женщин и 16 мужчин. До процедуры, тотчас после нее и на пятые сутки выполнялась трансторакальная эхокардиография с определением доплерографических характеристик внутрисердечной гемодинамики, а также оценки механической функции ЛП, в том числе с использованием его 3D-реконструкции.

Результаты. По данным трансторакальной эхокардиографии и прямой интраоперационной манометрии выявлены значимые нарушения механической функции ЛП и в группе радиочастотной абляции (РЧА) и в группе криоабляции с некоторыми межгрупповыми различиями. Изоляция ЛВ любым из методов не влияет на диастолическую и систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), что подтверждается отсутствием динамики инвазивно измеренного конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ, а также изменения объемов и фракции выброса ЛЖ по данным эхокардиографии. Поэтому динамика трансмитрального кровотока, кровотока в ЛВ и легочной артерии, сопутствующая процедуре изоляции ЛВ, является следствием нарушения механической функции ЛП, связанного с ухудшением его пассивной растяжимости и активной сократимости, нарушением функции муфт ЛВ, увеличением легочного сосудистого сопротивления. Выявлено значимое снижение насосной функции ЛП, более выраженное в группе РЧА непосредственно сразу после процедуры, с последующим выравниванием значений на 5-е сутки после вмешательства. Также повысилось среднее давление в легочной артерии, причем к 5 суткам в группе РЧА оно было значимо выше, чем в группе криоабляции.

Заключение. И криобаллонная и радиочастотная изоляция ЛВ в значительной степени нарушает механическую функцию левого предсердия, однако криобаллонная абляция вызывает менее выраженные ее изменения в ближайшем послеоперационном периоде, чем радиочастотная.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, криоабляция, радиочастотная абляция, изоляция легочных вен, левое предсердие, механическая функция, сократимость.

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

Мамчур И. Н. — н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики, Чичкова Т. Ю. — н.с. лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Мамчур С. Е.* — зав. лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Бохан Н. С. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Романова М. П. — м.н.с. лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Хоменко Е. А. — с.н.с. лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции.

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

КДД — конечное диастолическое давление, КДО — конечный диастолический объем, ЛП — левое предсердие, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЗР — переднезадний размер, РЧА — радиочастотная абляция, РЧ — радиочастотный, ПВЛВ — правая верхняя легочная вена, СрДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТМК — трансмитральный кровоток, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, 3D — трехмерный, Т Ar — продолжительность ретроградного потока в правой верхней легочной вене, V max — максимальный геометрический объем, V min — минимальный геометрический объем, V pre A — геометрический объем до начала систолы предсердий, VTI — интеграл линейной скорости.

Рукопись получена 28.02.2017
Рецензия получена 02.03.2017
Принята к публикации 09.02.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 24–30
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-24-30>

COMPARISON OF THE DISORDERED MECHANICAL FUNCTION OF THE LEFT ATRIUM AFTER ANTRAL ISOLATION OF PULMONARY VEINS BY RADIOFREQUENCY OR CRYOBALLOON ABLATION

Mamchur I. N., Chichkova T. Yu., Mamchur S. E., Bokhan N. S., Romanova M. P., Khomenko E. A.

Aim. To assess and compare mechanical functioning of the left atrium before and just after cryoballoon or radiofrequency ablation.

Material and methods. Totally, 43 patients included, with symptomatic atrial fibrillation resistant to drug treatment. Of those 21 — for cryoballoon ablation (mean age $57,8 \pm 8,7$ y.o., 11 males and 10 females) and 22 candidates for radiofrequency ablation, at the age $54,4 \pm 11$ y.o., 16 males and 6 females. Before procedure, just after and on the 5th day, transthoracic echocardiography was performed, with measurement of Doppler parameters of intracardiac hemodynamics, as mechanical function of the left atrium assessment, including 3D imaging.

Results. By the data from transthoracic echocardiography and direct intraoperation manometry, the significant disorders of the left atrium (LA) mechanical function were found in both treatment groups, with some differences. Pulmonary veins (PV) isolation by any method does not influence diastolic and systolic function of the left ventricle, that confirmed by invasive measurements of the end-diastolic pressure in LV, as the changes of volumes and ejection fraction by echocardiography. Therefore transmitral blood flow dynamics, as PV and pulmonary artery flow, related to PV isolation procedure, is a result of the LA functioning disorder due to its passive

dilatibility and active contractility decrease, dysfunction of the PV sleeves, increase of pulmonary vascular resistance. The significant decrease found in LA pumping function, more prominent in radiofrequency group just after the procedure, with further improvement to the 5th day after procedure. Also, mean pulmonary artery pressure increase, and till the 5th day in radiofrequency group it was significantly higher than in cryoablation group.

Conclusion. Both cryo and radio ablation procedures of PV isolation significantly impact on the mechanical functioning of the LA, however cryo ablation leads to less severe disorder at short follow-up.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 24–30
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-24-30>

Key words: atrial fibrillation, cryoablation, radiofrequency ablation, pulmonary veins isolation, left atrium, mechanical function, contractility.

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

Помимо сохранения и удержания синусового ритма, важной задачей хирургических методов лечения фибрилляции предсердий (ФП) является сохранение механической функции левого предсердия (ЛП) [1]. Последняя определяется участием ЛП в фазах сердечного цикла и включает три компонента: резервуарную функцию (наполнение ЛП во время фазы изоволюмического расслабления левого желудочка (ЛЖ)), участие в фазе быстрого раннего наполнения ЛЖ (проведение крови по градиенту давления после открытия митрального клапана) и сократительную функцию (активная систола предсердия в конце диастолы ЛЖ — фаза позднего наполнения ЛЖ [2]).

Развитие катетерных методов позволило существенно увеличить количество выполняемых процедур по поводу ФП. Однако влияние этих методов на механическую функцию ЛП остается спорным и малоизученным вопросом. Наиболее полно описано явление станнинга, что обусловлено его значением в развитии тромбоэмболических осложнений и сроках назначения антикоагулянтной терапии [3, 4]. В большинстве исследований для оценки механической функции использовались показатели объемов ЛП, а также параметры трансмитрального кровотока [5–7]. Лишь единичные одноцентровые исследования рассматривают механическую функцию ЛП на основании данных трехмерной эхокардиографии [8–9].

Факт взаимосвязи между ФП и развитием механической дисфункции ЛП был установлен еще в 1998г. На экспериментальной модели было продемонстрировано, что существование ФП приводит к развитию изолированной механической дисфункции ЛП [10]. В то же время, развитие механической дисфункции или изолированной кардиомиопатии ЛП способствует поддержанию ФП [11].

Schneider C, et al. (2008) показали, что изменение скорости деформации ЛП у пациентов после катетерной радиочастотной абляции (РЧА) по данным электрокардиографически (ЭКГ) синхронизированной трансторакальной доплерографии может быть предиктором рецидива ФП. Было выдвинуто предположение, что персистирующее нарушение механической функции ЛП может способствовать поддержанию ФП, тем самым подтверждая связь между структурой и функцией предсердного миокарда [12].

Известно, что абляция ФП с применением радиочастотной (РЧ) энергии способствует ухудшению механической функции ЛП, что особенно выражено в течение первого года после вмешательства. Вероятно, это связано с нарушением сократительной способности муфт легочных вен (ЛВ), а также снижением эластичности ЛП [13]. Выполненные ранее в нашем центре работы также демонстрируют негативное влияние предсердной дисфункции на качество жизни пациентов.

Сегодня главной задачей интервенционного лечения ФП является антральная изоляция ЛВ [14]. Наиболее изучено применение с этой целью (РЧ) энергии. Криобаллонная абляция с использованием альтернативной энергии характеризуется более приемлемыми временными характеристиками вмешательства при сопоставимой эффективности и безопасности [15]. Повреждение при этом осуществляется по всему периметру контакта устья ЛВ с криобаллоном, что позволяет достичь циркулярного повреждения за одну аппликацию. Преимущества криоабляции были наглядно продемонстрированы в работе Khairy P, et al (2003). Стабильное положение катетера во время нанесения криовоздействия способствует формированию четкой линии повреждения и меньшей активации системы гемостаза [16]. Данный факт позволяет предположить меньшее влияние на механическую функцию ЛП или более ранние сроки ее восстановления после абляции.

Немногочисленные исследования по изучению влияния криобаллонной изоляции ЛВ на функцию ЛП демонстрируют, что в случае неуспеха процедуры имеет место прогрессирующее ухудшение механической функции, в то же время, при отсутствии рецидивов ФП с шестого месяца после вмешательства имеется тенденция к ее восстановлению [17, 18]. Эти данные согласуются с результатами мета-анализа по оценке функции ЛП после РЧ изоляции ЛВ [9]. Прямых сравнений двух методов на сегодняшний день не выполнялось.

Цель исследования: изучить и сравнить механическую функцию ЛП до и непосредственно после выполнения криобаллонной и радиочастотной изоляции ЛВ.

Материал и методы

В исследование включено 43 пациента с симптомной ФП, устойчивой к антиаритмической терапии. Из них 21 кандидат на криобаллонную изоляцию ЛВ, в возрасте $57,8 \pm 8,7$ лет (из них 11 мужчин и 10 женщин), и 22 кандидата на РЧА в возрасте $54,4 \pm 11$ лет, из которых было 16 мужчин и 6 женщин. В первой группе пароксизмальной формой ФП страдали 17 пациентов, персистирующей — 4, во второй — 21 и 1, соответственно. Длительность “аритмического” анамнеза в первой группе составила $6,5 \pm 2,7$ мес., во второй — $8,1 \pm 3,2$ мес. У всех пациентов аритмия была расценена как изолированная. Все пациенты до процедуры изоляции ЛВ находились на синусовом ритме, и ни у кого из них по данным трансторакальной эхокардиографии не наблюдалось явлений станнинга ЛП.

Процедура выполнялась под эндотрахеальным наркозом. Перед транссептальной пункцией выполнялась гепаринизация до достижения активированного времени свертывания 300 сек и более. Трансsep-

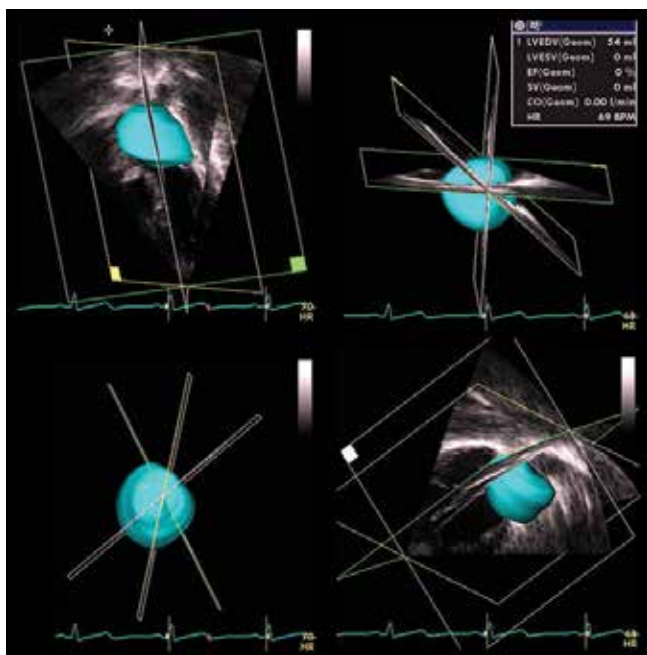


Рис. 1. Изображение 3D реконструкции ЛП.

Таблица 1

Показатели, характеризующие резервуарную, конduitную и насосную функции ЛП

Функция ЛП	Исследуемый параметр	Формула
Резервуарная	Общий ударный объем ЛП, мл	$V_{\max} - V_{\min}$
	Общая ФВ ЛП, %	$(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$
Конduitная	Пассивный ударный объем ЛП, мл	$V_{\max} - V_{\text{pre A}}$
	Пассивная ФВ ЛП, %	$(V_{\max} - V_{\text{pre A}}) / V_{\max}$
	Конduitный объем, мл	УО ЛЖ - УО ЛПобщ
Насосная	Активный ударный объем ЛП, мл	$V_{\text{pre A}} - V_{\min}$
	Активная ФВ ЛП, %	$(V_{\text{pre A}} - V_{\min}) / V_{\text{pre A}}$
	Отношение пассивной ФВ ЛП к активной ФВ ЛП	ПФВ/АФВ

тальный доступ осуществлялся под внутрисердечным эхокардиографическим контролем, после чего производилось построение электроанатомической карты ЛП при помощи нефлюороскопической навигационной системы Carto 3 (Biosense-Webster, Израиль). Радиочастотная абляция выполнялась катетерами EZ Steer Thermocool NAV и Navistar Thermocool (Biosense Webster, США) в орошаемом режиме с температурой 43° C, мощностью 30-40 Вт и скоростью орошения 17 мл/мин. Наличие изоляции ЛВ во всех случаях подтверждалось электрофизиологически в виде блока входа и выхода, без аденозинового теста.

Процедура криобаллонной абляции выполнялась под внутривенной анестезией пропофолом, фентанилом и мидазоломом на спонтанном дыхании. После транссептальной пункции в полость ЛП вводился управляемый интродьюсер FlexCath Advance, через

который устанавливался криоабляционный катетер ArcticFront Advance 28 мм. Через его шахту вводился диагностический катетер Achieve, который использовался в качестве поддержки и для верификации изоляции ЛВ. Оклюзия ЛВ баллоном подтверждалась введением контраста в просвет ЛВ дистальнее баллона, после чего выполнялась криоабляция длительностью по 240 сек на каждую ЛВ.

ЭКГ-синхронизированная трансторакальная эхокардиография с использованием метода трехмерной (3D) реконструкции ЛП выполнялась на ультразвуковой установке Vivid 7 Dimension с применением секторных датчиков с фазированной решеткой 4 MS с частотой 1,5-4,3 МГц и 3V с частотой 1,5-4,0 МГц. Всем пациентам перед началом криоабляции, тотчас после ее выполнения и на пятые сутки после процедуры выполнялось трансторакальное эхокардиографическое исследование оценкой следующих показателей:

- конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ, мл);
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %);
- переднезадний размер левого предсердия (ПЗР ЛП, см);
- ширина и длина правого предсердия (ПП, см);
- среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт.ст.);
- максимальный геометрический объем ЛП ($V_{\max}$, мл);
- минимальный геометрический объем ЛП ($V_{\min}$, мл);
- геометрический объем ЛП до начала систолы предсердий ($V_{\text{pre A}}$, мл);
- пиковая скорость трансмитрального кровотока (ТМК) в период пассивного наполнения ЛЖ (пик Е ТМК, см/с), систолы ЛП (пик А ТМК, см/с) и их отношение (E/A ТМК, %);
- общий интеграл линейной скорости ТМК (VTI ТМК, см);
- интеграл линейной скорости ТМК в период систолы ЛП (VTI_A ТМК, см);
- фракция предсердного наполнения ЛЖ ($VTI_A / VTI_{\text{ТМК}}$, %);
- пиковая скорость кровотока в правой верхней ЛВ в период систолы левого желудочка (пик S, см/с), пассивного наполнения левого желудочка (пик D, см/с) и систолы предсердий (пик A_r , см/с);
- продолжительность ретроградного потока в правой верхней легочной вене ($T A_r$, мс);
- интеграл линейной скорости кровотока в правой верхней легочной вене ($VTI_{\text{ПВЛВ}}$, см),

При использовании метода ультразвуковой 3D реконструкции измерялись геометрические объемы ЛП в различные фазы сердечного цикла (рис. 1) и рассчитывались показатели, характеризующие его механическую функцию (табл. 1).

Таблица 2

Эхокардиографические показатели

Показатель	До процедуры		После процедуры		Р		5 сутки		Р		Р		Р внутригрупповые	
	РЧА	Крио	РЧА	Крио	Р	Крио	РЧА	Крио	Р	Крио	Р	Крио	РЧА	Крио
КДО ЛЖ, мл	134 [126; 143]	151 [125; 160]	135 [123; 145]	151 [133; 158]	0,0515	151 [133; 158]	136 [127; 142]	148 [133; 158]	0,0509	148 [133; 158]	0,0509	148 [133; 158]	0,4586	0,7776
ФВ ЛЖ, %	66 [64; 69]	66 [66; 69]	65 [64; 67]	65 [64; 67]	0,6009	65 [64; 67]	67 [65; 69]	67 [65; 69]	0,0972	67 [65; 69]	0,0972	67 [65; 69]	0,1991	0,1991
Ширина ПП, см	4 [3,8; 4,2]	4 [3; 5]	4 [3,8; 4,3]	4 [3; 5]	0,7652	4 [3; 5]	4,1 [3,8; 4,3]	4 [3; 5]	0,6184	4 [3; 5]	0,6184	4 [3; 5]	0,6847	1,0000
Длина ПП, см	4,5 [4,4; 4,8]	4,5 [4; 5]	4,6 [4,5; 4,8]	4,5 [4; 5]	0,5667	4,5 [4; 5]	4,6 [4,5; 4,8]	4,5 [4; 5]	0,5667	4,5 [4; 5]	0,5667	4,5 [4; 5]	0,0508	0,5132
Средняя ДЛА, мм рт.ст.	11 [10; 12]	10 [9; 12]	15 [14; 16,3]	16 [15; 18]	0,2202	16 [15; 18]	16 [14; 17]	14 [12; 15]	0,0079	14 [12; 15]	0,0079	14 [12; 15]	<0,0001	<0,0001
ПЗР ЛП, см	4,3 [4,1; 4,4]	4 [3,8; 5]	4,4 [4,2; 4,5]	4 [3,8; 5]	0,7652	4 [3,8; 5]	4,5 [4,2; 4,5]	4 [3,8; 5]	0,4545	4 [3,8; 5]	0,4545	4 [3,8; 5]	0,4495	0,2516
V max ЛП, мл	69 [62,8; 76,5]	76 [65; 87]	72 [65; 81,3]	79 [67; 91]	0,3428	79 [67; 91]	74 [65,8; 84,3]	78 [69; 92]	0,3302	78 [69; 92]	0,3302	78 [69; 92]	0,0046	0,0108
V min ЛП, мл	37 [32,3; 41]	39 [31; 47]	42 [39; 55,3]	48 [37; 60]	0,4697	48 [37; 60]	43 [39; 56]	45 [37; 53]	0,8034	45 [37; 53]	0,8034	45 [37; 53]	<0,0001	0,0003
V pre A ЛП, мл	48 [44,3; 53,5]	57 [47; 63]	47 [43,8; 58]	50 [42; 63]	0,7462	50 [42; 63]	50 [44,8; 59,3]	53 [49; 60]	0,3302	53 [49; 60]	0,3302	53 [49; 60]	0,1066	0,8724
УП ТМК, см	18,9 [15,7; 25,1]	24 [21; 28]	22,4 [17,4; 24,4]	27 [20; 29]	0,1762	27 [20; 29]	21,5 [18,9; 26,1]	24 [21; 26]	0,3825	24 [21; 26]	0,3825	24 [21; 26]	0,0088	0,6621
УП A ТМК, см	9,8 [8,2; 10,7]	11 [9; 14]	8,4 [6; 8,8]	8 [7; 10]	0,8422	8 [7; 10]	8,3 [6,8; 9,6]	9 [7; 10]	0,4852	9 [7; 10]	0,4852	9 [7; 10]	0,1301	0,0057
УП A ТМК/УП ТМК, %	50 [41; 57]	44 [39; 52]	36 [33; 40]	32 [29; 38]	0,0921	32 [29; 38]	35 [33; 40]	37 [34; 40]	0,3058	37 [34; 40]	0,3058	37 [34; 40]	<0,0001	0,0021
Пик S ПВЛВ, м/с	0,54 [0,49; 0,58]	0,5 [0,5; 0,6]	0,65 [0,56; 0,7]	0,5 [0,5; 0,6]	0,4248	0,5 [0,5; 0,6]	0,62 [0,52; 0,76]	0,5 [0,5; 0,6]	0,0698	0,5 [0,5; 0,6]	0,0698	0,5 [0,5; 0,6]	0,0144	0,3182
Пик D ПВЛВ, м/с	0,35 [0,31; 0,43]	0,4 [0,4; 0,5]	0,38 [0,26; 0,44]	0,4 [0,4; 0,5]	0,0407	0,4 [0,4; 0,5]	0,37 [0,4; 0,45]	0,4 [0,4; 0,4]	0,1762	0,4 [0,4; 0,4]	0,1762	0,4 [0,4; 0,4]	0,9218	0,4817
S/D	1,5 [1,5; 1,3]	1,25 [1,3; 1,2]	1,71 [2,1; 1,6]	1,25 [1,3; 1,2]	0,0253	1,25 [1,3; 1,2]	1,7 [1,3; 1,7]	1,25 [1,25; 1,2]	0,0193	1,25 [1,25; 1,2]	0,0193	1,25 [1,25; 1,2]	0,0455	0,5181
Средняя ДЛА, мм рт.ст.	11 [10; 12]	12 [10; 13]	15 [14; 16]	12 [11; 13]	0,0373	12 [11; 13]	16 [14; 17]	10 [11; 13]	0,0116	10 [11; 13]	0,0116	10 [11; 13]	<0,0001	0,01756
Пик Aa ПВЛВ, м/с	0,22 [0,17; 0,24]	0,2 [0,2; 0,3]	0,12 [0,08; 0,19]	0,3 [0,2; 0,3]	<0,0001	0,3 [0,2; 0,3]	0,1 [0; 0,16]	0,2 [0,2; 0,3]	<0,0001	0,2 [0,2; 0,3]	<0,0001	0,2 [0,2; 0,3]	<0,0001	0,3090
T Aa ПВЛВ, м/с	169 [158; 181]	176 [162; 182]	196 [160; 216]	197 [185; 230]	0,4545	197 [185; 230]	192 [81; 205]	189 [177; 200]	0,6361	189 [177; 200]	0,6361	189 [177; 200]	<0,0001	<0,0001
Пик E ТМК, м/с	0,76 [0,65; 0,83]	0,7 [0,5; 0,7]	0,88 [0,78; 0,92]	0,9 [0,7; 1,0]	0,1322	0,9 [0,7; 1,0]	0,88 [0,8; 0,99]	0,8 [0,7; 0,9]	0,9010	0,8 [0,7; 0,9]	0,9010	0,8 [0,7; 0,9]	0,0001	0,0049
Пик A ТМК, м/с	0,54 [0,45; 0,73]	0,5 [0,4; 0,7]	0,44 [0,39; 0,48]	0,5 [0,4; 0,7]	0,0587	0,5 [0,4; 0,7]	0,45 [0,36; 0,50]	0,5 [0,4; 0,6]	0,0315	0,5 [0,4; 0,6]	0,0315	0,5 [0,4; 0,6]	0,0008	0,0517
E/A	1,3 [1,1; 1,7]	1,3 [0,7; 1,6]	1,9 [1,7; 2,13]	1,8 [1,5; 2,3]	0,8228	1,8 [1,5; 2,3]	2 [1,8; 2,26]	1,6 [1,4; 1,9]	0,0020	1,6 [1,4; 1,9]	0,0020	1,6 [1,4; 1,9]	<0,0001	<0,0001
УП ПВЛВ, см	26,7 [25,1; 28,8]	27 [24; 29]	28,4 [24,9; 34,5]	29 [25; 32]	0,6361	29 [25; 32]	25,85 [25,9; 32]	27 [25; 30]	0,0972	27 [25; 30]	0,0972	27 [25; 30]	0,0957	0,2328
ВМР, мс	78 [69; 89]	90 [81; 106]	78 [75; 88,3]	90 [78; 99]	0,0553	90 [78; 99]	78 [70; 86]	91 [83; 103]	0,0022	91 [83; 103]	0,0022	91 [83; 103]	0,0605	0,0605

Таблица 3

Расчетные показатели механической функции ЛП

Показатель	До процедуры		Р межгр.	После процедуры		Р межгр.	5 сутки		Р межгр.	Р внутригрупповые	
	РЧА	Крио		РЧА	Крио		РЧА	Крио		РЧА	Крио
Общий УО ЛП, мл	32 [29; 38]	39 [33; 43]	0,0825	28 [23; 36]	29 [26; 35]	0,5333	26 [25; 34]	31 [29; 36]	0,1079	<0,0001	0,0001
Общая ФВ ЛП, %	46 [43; 53]	50 [42; 54]	0,5666	38 [35; 43]	40 [34; 44]	0,7274	26 [25; 34]	39 [36; 47]	0,2501	<0,0001	<0,0001
Пассивный УО ЛП, мл	20 [18; 24]	20 [14; 32]	0,8421	23 [18; 27]	26 [20; 31]	0,1682	21 [16; 28]	22 [15; 29]	0,9202	0,013	0,5014
Пассивная ФВ ЛП, %	29 [25; 32]	24 [21; 37]	0,3557	31 [27; 34]	32 [26; 38]	0,5666	29 [24; 33]	28 [21; 37]	0,7088	0,042	0,5613
Конduitный объем ЛП, мл	55 [45; 61]	55 [49; 72]	0,4248	62 [54; 65]	61 [55; 70]	0,6009	62 [59; 70]	58 [57; 72]	0,8617	0,0001	0,0433
Активный УО, мл	15 [13; 17]	16 [12; 18]	0,0845	6 [5; 8]	3 [2; 6]	0,0146	12 [9; 15]	9 [6; 14]	0,0107	<0,0001	<0,0001
Активная ФВ ЛП, %	24 [22; 28]	29 [23; 37]	0,0971	11 [9; 14]	6 [3; 11]	0,01	12 [9; 15]	16 [10; 24]	0,0176	<0,0001	<0,0001
Пассивная ФВ ЛП/ Активная ФВ ЛП	1,1 [0,9; 1,3]	0,8 [0,5; 1,3]	0,1024	2,7 [2,3; 4,2]	6,1 [2,7; 12]	0,0169	2,2 [1,6; 3,8]	2,5 [0,8; 4]	0,672	<0,0001	<0,0001

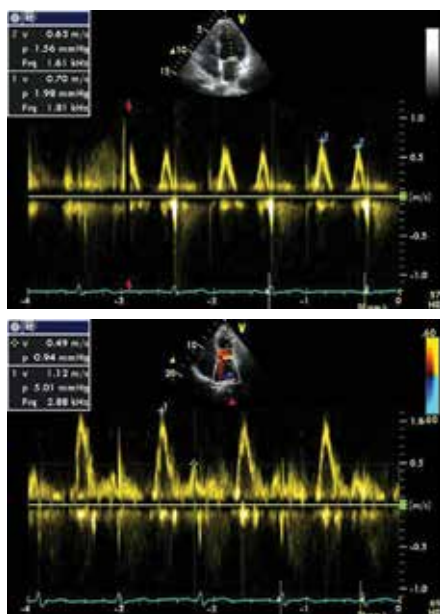


Рис. 2. Изменение трансмитрального кровотока по данным импульсно-волнового доплера: сверху — до абляции наблюдается нормальный тип трансмитрального кровотока с пиковыми скоростями E и A 0,7 и 0,63 м/с, соответственно, и соотношением E/A 1,1; внизу — после абляции пиковая скорость E увеличивается до 1,12 м/с, пиковая скорость A уменьшается до 0,49 м/с, соотношение E/A увеличивается до 2,3.

Интраоперационно тотчас после выполнения транссептальной пункции, а также по окончании абляции, проводилось прямое (инвазивное) измерение давления в полости ЛП и ЛЖ.

Статистическая обработка выполнялась в программе MedCalc v. 16,8 и включала в себя вычисление медиан и квартильных размахов с оценкой различий по критериям Фридмана и Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

В таблицах 2-3 представлены результаты эхокардиографии, демонстрирующие изменения, произошедшие после процедуры. Изоляция ЛВ любым из методов не влияет на диастолическую и систолическую функ-

цию ЛЖ, что подтверждается отсутствием динамики инвазивно измеренного конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ, а также объемов и ФВ ЛЖ. Поэтому динамика ТМК, кровотока в ЛВ и легочной артерии, сопутствующая процедуре изоляции ЛВ, интерпретировалась нами как нарушение механической функции ЛП, связанное с ухудшением его пассивной растяжимости и активной сократимости, нарушением сократительной функции муфт ЛВ с последующим увеличением легочного сосудистого сопротивления [19].

В обеих группах статистически значимо увеличились минимальный и максимальный геометрический объем ЛП, при этом переднезадний размер ЛП не изменился. Выявлено значимое снижение насосной функции ЛП, более выраженное в группе РЧА непосредственно сразу после процедуры. Повысилось СрДЛА, причем к 5 суткам в группе РЧА оно было значимо выше, чем в группе криоабляции.

Внутригрупповой анализ показателей выявил значимое нарушение механической функции ЛП и в группе РЧА, и в группе криоабляции с некоторыми межгрупповыми различиями, вероятно, связанными с разницей в величине, глубине и объеме повреждения во время процедуры.

Сразу после абляции VTI пика A уменьшается при практически неизменном общем VTI ТМК в обеих группах. Соотношение этих показателей, отражающее фракцию предсердного наполнения и активную сократимость ЛП, значимо уменьшалось без существенной разницы между группами. В общем это связано с увеличением КДД в ЛП за счет снижения его эластичности и, как будет показано ниже, повышения легочного сосудистого сопротивления. В связи с этим, раннее диастолическое наполнение ЛЖ увеличивается (пик E) за счет высокого градиента давления между камерами ЛП и ЛЖ, а позднее диастолическое наполнение (пик A) уменьшается из-за снижения насосной функции ЛП, что проявляется так называемым “псевдорестриктивным” типом трансмитрального кровотока и отражается в увеличении

соотношения Е/А (рис. 2). Этот показатель увеличился в обеих группах, но в группе РЧА нарушения были более выраженными.

При анализе кровотока в ПВЛВ наблюдалось статистически значимое увеличение пиковых скоростей и интеграла линейной скорости кровотока (рис. 3), особенно пика S, только в группе РЧА. В группе криоабляции подобных значимых различий не было зарегистрировано. Увеличение амплитуды и интеграла линейной скорости кровотока может свидетельствовать о повышении давления в полости ЛП, связанном с нарушением релаксации его стенки и развитием отека тканей после процедуры. Этот факт подтверждают данные среднего расчетного давления в ЛП, для вычисления которого использовались интегралы линейных скоростей пиков S и D кровотока в ПВЛВ.

Во время систолы ЛП происходит как наполнение ЛЖ, так и ретроградный заброс крови в легочные вены. Поэтому механизм изменения VT1 Ag таков: чем большая часть фракции предсердного наполнения попала в ЛЖ, тем меньшая — в ЛВ, и наоборот. Поскольку после абляции инвазивно измеренное КДД ЛЖ не изменяется, то уменьшение VT1 Ag одновременно с увеличением продолжительности пика Ag можно расценить как следствие увеличения сопротивления малого круга за счет рефлекса Китаева в ответ на повышение давления в ЛП и ЛВ. У многих пациентов после антральной изоляции ЛВ ретроградный поток в ЛВ отсутствует вообще. Ретроградная фаза кровотока в ПВЛВ уменьшалась по амплитуде и увеличивалась по продолжительности у всех обследованных пациентов с достоверно более выраженными изменениями в группе РЧА. Этот факт подтверждается увеличением СрДЛА после процедуры у всех пациентов в обеих группах (табл. 1).

До процедуры среднее давление в ЛП незначительно меньше СрДЛА, поскольку легочное сосудистое сопротивление минимально, подобно тому, что в норме давление заклинивания легочных капилляров и максимальное давление в ЛП почти одинаковы. Сразу после абляции давление в ЛП значимо повышается и превышает норму за счет нарушения релаксации ЛП. В дальнейшем через рефлекс Китаева происходит повышение как СрДЛА, так и систолического давления в ПЖ. Именно в этот период пациентов в наибольшей степени беспокоят одышка и слабость [20].

Анализ расчетных показателей, характеризующих механическую функцию ЛП, также показал достоверно значимое нарушение резервуарной (общий ударный объем и общая ФВ) и насосной функций (активный ударный объем и активная ФВ) в обеих группах с той разницей, что изменения в группе РЧА были более выраженными непосредственно сразу после процедуры (табл. 3). Все вышеперечисленные изменения, связанные с нарушением механической функции ЛП после абляции были подтверждены

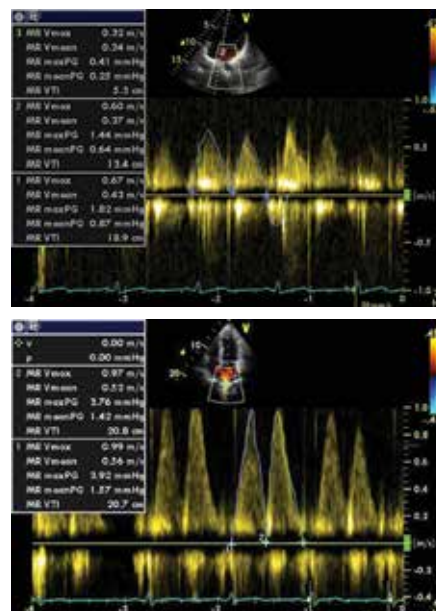


Рис. 3. Изменение кровотока в правой верхней ЛВ по данным импульсно-волнового доплера: сверху — до абляции наблюдается нормальный тип кровотока в ЛВ с невысокими (0,67 и 0,6 м/с) пиковыми скоростями кровотока S и D и выраженным пиком Ag (0,32 м/с); внизу — после абляции пиковые скорости S и D увеличиваются до 0,99 и 0,97 м/с, соответственно.

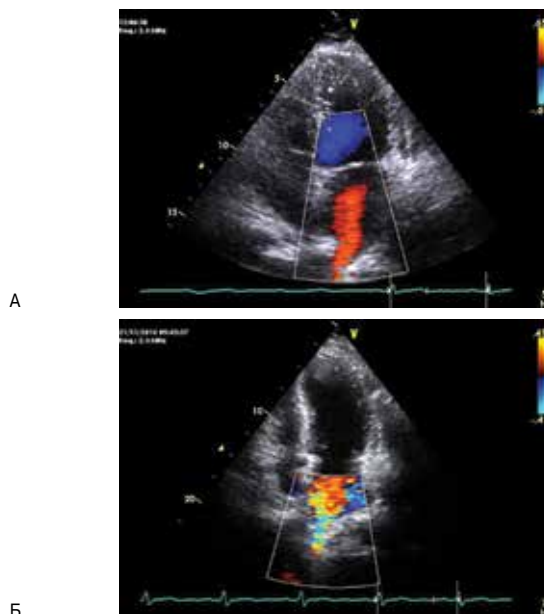


Рис. 4 (А, Б). Изменение кровотока в правой верхней ЛВ по данным цветного доплеровского картирования: **А** — ламинарный кровоток до РЧА; **Б** — турбулентный кровоток после РЧА.

результатами интраоперационной инвазивной манометрии. Однако статистически значимых различий в инвазивно измеренных показателях между группами не найдено (табл. 4).

Известно, что РЧА может иметь целый ряд осложнений, в частности, стенозы устьев ЛВ и высокая

Таблица 4

Манометрические показатели

Показатель	До процедуры		Р межгрупповые	После процедуры		Р межгрупповые	Р внутригрупповые	
	РЧА	Крио		РЧА	Крио		РЧА	Крио
Макс Р ЛП, мм рт.ст.	7 [6; 8]	7 [6; 8]	0,8421	16 [14; 17]	16 [15; 17]	0,3428	<0,0001	<0,0001
Мин Р ЛП, мм рт.ст.	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,9801	12 [11; 13]	13 [11; 13]	0,2017	<0,0001	<0,0001
Ср Р ЛП, мм рт.ст.	4 [4; 6]	5 [4; 5]	0,9009	9 [8; 9]	8 [8; 9]	0,3689	<0,0001	<0,0001
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	7 [6; 8]	8 [7; 8]	0,5333	7 [7; 8]	7 [7; 9]	0,7275	0,7728	0,7518

тромбогенность, во многом из-за более глубокого и неоднородного по структуре повреждения стенки ЛП [21, 22]. Вероятно, это способствует более выраженному нарушению его механической функции. Повреждение, вызванное криовоздействием, является более гомогенным, чем радиочастотное, характеризуется очерченной зоной некроза, менее выраженным тромбообразованием в связи с сохранностью эндокарда в месте воздействия [21, 23, 24]. Также установлено, что размер повреждения по площади сопоставим с диаметром используемого катетера при неизменной глубине повреждения [25]. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что предиктором нарушения механической функции при

РЧА является большой объем ЛП, а при криоабляции — малый. Данную зависимость, вероятно, можно выявить на выборке большего размера. Этот и многие другие вопросы, такие, как качество жизни и сроки восстановления механической функции пациентов после процедуры, будут являться задачами дальнейших исследований.

Заключение

И криобаллонная и радиочастотная изоляция ЛВ в значительной степени нарушают механическую функцию ЛП, однако криобаллонная абляция вызывает менее выраженные ее изменения в ближайшем послеоперационном периоде, чем РЧА.

Литература

- Bockeria LA, Shengelia LD. Treatment of atrial fibrillation. Part I. Long way to the "Gold standard". *Annals of Arrhythmology*. 2014; 11(2): 64-76. Russian (Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Лечение фибрилляции предсердий. Часть I. Долгий путь к "золотому стандарту". *Анналы аритмологии*. 2014; 11(2): 64-76).
- Pagel PS, Kehl F, Gare M, et al. Mechanical function of the left atrium. *Anesthesiology*. 2003; 98: 975-94.
- Dabek J, Gasior Z, Monastyrsk-Cup B, et al. Cardioversion and atrial stunning. *Pol. Merk. Lekarski*. 2007; 22 (129): 224-8.
- Ali S, Ugwu J, Kanjwal Y. Stunning Left Atrial Appendage Thrombus. *Cardiology*. 2016;134(4):394-7.
- Beukema WP, Elvan A, Sie HT, et al. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation*. 2005; 112: 2089-95.
- Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, et al. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1220-2.
- Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, et al. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 1317-26.
- Marsan NA, Tops LF, Holman ER, et al. Comparison of left atrial volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography in patients having catheter ablation for atrial fibrillation with persistence of sinus rhythm versus recurrent atrial fibrillation three months later. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 847-53.
- Zhuang Y, Yong Y, Chen M. Updating the evidence for the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial volume and function in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine Open*. 2014; 5 (3): 1-18.
- Shang Z, Su D, Cong T, et al. Assessment of left atrial mechanical function and synchrony in paroxysmal atrial fibrillation with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2017 Feb;34(2):176-183.
- Wijffels M, Kirchhof C, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation*. 1995; 92: 1954-68.
- Schneider C, Malisius R, Krause K, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2008; 29: 1397-409.
- Mamchur SE, Mamchur IN, Khomenko EA, et al. Contractile function of the left atrium and pulmonary veins before and following their antrum isolation. *Journal of arrhythmology*. 2013; 71: 5-11 Russian (Мамчур С.Е., Mamchur И.Н., Хоменко Е.А. и др. Механическая функция левого предсердия и легочных вен до и после их антральной изоляции. *Вестник аритмологии*. 2013; 71: 5-11).
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012; 14(4): 528-606.
- Kuck KH, Fünkrantz A, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016: 1-8.
- Khairy P, Chauvet P, Lehmann J. Lower Incidence of Thrombus Formation With Cryoenergy Versus Radiofrequency Catheter Ablation. *Circulation*. 2003; 107 (15): 45-50.
- Erdei T, Dénes M, Kardos A, et al. Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovascular Ultrasound*. 2012; 10: 11.
- Canpolat U, Aytemir K, Özer N, et al. The impact of cryoballoon-based catheter ablation on left atrial structural and potential electrical remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015; 2: 131-9.
- Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011. Vol. 8. P. 1364-71.
- Mamchur SE, Romanova MP, Gorbunova EV, et al. Upstream therapies with telmisartan and amlodipine following antral pulmonary vein isolation due to atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii* 2016;86:7-14. Russian (Мамчур С.Е., Романова М.П., Горбунова Е.В., Бокан Н.С., Чичкова Т.Ю. Upstream-терапия телмисартаном и амлодипином после антральной изоляции легочных вен при фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2016;86:7-14).
- Lu HW, Wei P, Jiang S et al. Pulmonary Vein Stenosis Complicating Radiofrequency Catheter Ablation: Five Case Reports and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(34):e1346.
- Siu CW, Tse HF. Thromboembolic risk of the hot- and cold-catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012 Feb;9(2):197-8.
- Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E et al. Incidence and Predictors of Complications During Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jul 21;5(7). pii: e003724.
- Gorbunova O, Odarenko YN, Mamchur SE, et al. Improving efficiency and safety of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):26-33. Russian (Горбунова Е.В., Одаренко Ю.Н., Mamchur С.Е., Кудрявцева Н.Г., Салахов Р.Р. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015; 4: 26-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-26-33>).
- Khairy P, Rivard L, Guerra PG, et al. Morphometric ablation lesion characteristics comparing 4, 6, and 8 mm electrode-tip cryocatheters. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1203-7.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ФОРМЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Айрапетян М. А., Лучинкина Е. Е., Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.

Цель. Изучить особенности психоэмоционального состояния пациентов среднего возраста с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST в период 6 месяцев после госпитализации.

Материал и методы. Включен 101 пациент с ОКС без подъема сегмента ST с неструктурным поражением коронарного русла. Группы были сформированы по полу: группа 1 — 51 женщина, группа 2 — 50 мужчин. Средний возраст женщин 50,5±4,7 лет, мужчин 46,7±6,8 лет. Пациенты были распределены в зависимости от исхода ОКС без подъема сегмента ST: подгруппа А — больные с нестабильной стенокардией (НС), подгруппа В — с инфарктом миокарда. Пациенты были опрошены по телефону спустя полгода после выписки из стационара. Опросник включал в себя основные показатели состояния здоровья, эмоционального баланса, физической активности, качества жизни.

Результаты. Имеются половые различия в компонентах качества жизни между мужчинами и женщинами. При опросе о самочувствии 6% в группе женщин ответили, что недовольны своим состоянием, в группе мужчин 2%; удовлетворительно себя чувствуют — 27% женщин и 38% мужчин, хорошо — 47% и 46%, отлично — 20% и 14%, соответственно. Сохранили свою физическую активность на работе 45% в группе 1 и 32% в группе 2, в то время как активный образ жизни ведут 47% женщин и 42% мужчин. Мужчины чаще были подвержены чувству безнадежности (43% и 12%; $p<0,01$), тогда как женщины больше указывали на раздражительность и бессонницу (35% и 28%, $p>0,05$) и недовольны были своим душевным состоянием (31% и 6%; $p<0,05$). В обеих группах пациенты переживали отсутствие смысла жить, женщины — несколько больше (7% и 4%; $p>0,05$), в свою очередь, мужчины отмечали потерю интереса к привычным вещам (13% и 22%; $p>0,05$). Также были показаны различия по типу ОКС.

Заключение. Несмотря на индивидуальность понятий качества жизни, переживания, совладания с болезнью, можно выделить особенности по половому признаку, как и в зависимости от течения ОКС без подъема ST. Такие особен-

ности могут стать частью пациент-центрированной работы с больными после перенесенного коронарного события.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 31–35
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-31-35>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гендерные особенности, ИБС у женщин, качество жизни, психоэмоциональный статус, факторы риска, пациент-центрированная медицина.

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Айрапетян М. А.* — кардиолог, аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Лучинкина Е. Е. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Таратухин Е. О. — к.м.н., магистр психологии, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 19ama@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, НС — нестабильная стенокардия.

Рукопись получена 13.07.2017

Рецензия получена 24.07.2017

Принята к публикации 31.07.2017

LIFE QUALITY OF PATIENTS ACCORDING TO GENDER AND THE FORM OF NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Ayrapetian M. A., Luchinkina E. E., Gordeev I. G., Taratukhin E. O.

Aim. To assess the specifics of psychoemotional state of adult patients with non ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) in 6 months post hospitalization.

Material and methods. Totally, 101 patient included, with non-obstructive lesion of coronary flow. Groups were formed by gender: group 1 — 51 females, group 2 — 50 males. Mean age: women 50,5±4,7 y.o., men 46,7±6,8 y.o. Patients were also selected to subgroups by NSTEMACS type: subgroup A — unstable angina (UA), subgroup B — myocardial infarction. Patients were questioned by phone in 6 months after discharge. The questionnaire included key points about health, emotional balance, physical activity and life quality.

Results. There are gender differences in life quality constituents between men and women. In questions on general health state 6% of women replied that are not satisfied with their health, in men — 2%; satisfactorily graded their health state 27% of women and 38% of men, good — 47% and 46%, excellent — 20% and 14%, respectively. Pre-morbid physical activity at work was saved in 45% of men and 32% of women; active life style retained 47% of women and 42% of men. Men more often felt hopelessness (43% and 12%; $p<0,01$), as women mostly pointed on irritability

and sleeplessness (35% and 28%; $p>0,05$) and were unsatisfied with their psychological state (31% and 6%; $p<0,05$). In both groups patients experienced the feeling of lost worth of living, women — more often (7% and 4%; $p>0,05$), however men noted loss of interest to former habits (13% and 22%; $p>0,05$). The specifics in subtypes of NSTEMACS was also noted.

Conclusion. Regardless an individuality of the meanings of life quality, experiences, coping, there is gender specifics, as specifics in NSTEMACS subtype. The specifics can be included as a part of patient-centered work with post-ACS patients.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 31–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-31-35>

Key words: myocardial infarction, gender differences, CHD in women, life quality, psychoemotional state, risk factors, patient-centered medicine.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Психоэмоциональное состояние, ключевой компонент качества жизни, сугубо индивидуально и вряд ли может быть полноценно измерено какими-либо обобщающими способами. Понимание переживаний паци-

ента после острого коронарного синдрома (ОКС), особенностей его проблем, сомнений, тревог относительно своего состояния обнаруживаются врачом при беседе, во время врачебного интервью. Дальнейшая

работа требует умений со стороны врача подойти индивидуально к проблемам своего больного [1]. Индивидуальная работа важна, однако её можно выполнять только через понимание общих психологических процессов, происходящих с больным. Для этого существует ряд стандартных методик, позволяющих оценить основные аспекты качества жизни, включая психоэмоциональные его компоненты, и сделать выводы.

Проблема качества жизни в области кардиологии изучается интенсивно. Наиболее исследованной областью является инфаркт миокарда (ИМ). К примеру, Wacheder, et al. (2016) рассматривали качество жизни после ИМ, связанного с эпизодом остановки кровообращения и реанимацией [2]. Anchah, et al. (2017) рассматривали проблему первой фазы кардиореабилитации — её влияние на дальнейшее качество жизни больных [3]. Zhang, et al. (2017) изучали феномен “выгорания” у пациентов, вовлечённых в физическую реабилитацию после ОКС [4]. Однако в литературе реже рассматриваются половые и гендерные аспекты качества жизни после ОКС, в частности, относительно характера поражения коронарного русла. Специфика и тяжесть поражения, безусловно, оказывают влияние на клиническое течение заболевания. Ранее нами была рассмотрена проблема неполной реваскуляризации у пациентов с ишемической болезнью сердца [5]. В настоящем исследовании целью было изучить половые особенности некоторых компонентов качества жизни пациентов после ОКС без подъёма сегмента ST в среднесрочной перспективе (6 месяцев) после госпитализации.

Материал и методы

В исследование был включен 101 пациент с ОКС без подъёма сегмента ST с необструктивным поражением коронарного русла. Группы были сформированы по половому признаку: группа 1 — 51 женщина, группа 2 — 50 мужчин. Средний возраст составил у женщин $50,5 \pm 4,7$ лет (от 33 до 55 лет), у мужчин

$46,7 \pm 6,8$ лет (от 29 до 55 лет). Далее пациенты были распределены в зависимости от исхода ОКС без подъёма сегмента ST: подгруппа А включала больных с нестабильной стенокардией (НС), подгруппа В — с инфарктом миокарда (табл. 1).

Пациенты были опрошены по телефону спустя полгода после выписки из стационара. Опросник качества жизни включал в себя основные показатели состояния здоровья, эмоционального баланса, физической активности, качества жизни. Опросник составлен на основании методических рекомендаций по обеспечению физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья (под редакцией С.А. Бойцова), на основе анкеты качества жизни SF-36 и госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Zigmond-Snaith). Опросник одобрен Этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программного обеспечения StatSoft Statistica v.6.0. Определение статистической значимости межгрупповых различий проводилось по критериям Манна-Уитни ($p < 0,05$ при $U \leq 1032$; $p < 0,01$ при $U \leq 932$) и Фишера ($p < 0,05$ при $\phi \geq 1,64$; $p < 0,01$ при $\phi \geq 2,28$).

Результаты

Оценка качества жизни у пациентов группы 1 и группы 2. При опросе о самочувствии 6% в группе женщин ответили, что недовольны своим состоянием, в группе мужчин 2%; удовлетворительно себя чувствуют — 27% против 38%, хорошо — 47% против 46%, отлично — 20% против 14%, соответственно. При этом, отметили улучшение состояния на фоне приема терапии за полгода 69% в группе 1 и 52% в группе 2 ($\phi = 1,87$; $p < 0,05$), таблица 2.

Сохранили свою физическую активность на работе 45% в группе 1 и 32% в группе 2, в то время как активный образ жизни ведут 47% пациентов в группе женщин и 42% в группе мужчин.

Таблица 1

Распределение исследованных пациентов на группы

Исход ОКС без подъема сегмента ST	Женщины, n (Группа 1)	Мужчины, n (Группа 2)	Всего
Нестабильная стенокардия, n (Группа А)	37	38	Группа А — 75
ИМ без подъема сегмента ST, n (Группа В)	14	12	Группа В — 26
Всего	Группа 1 — 51	Группа 2 — 50	

Таблица 2

Показатель качества жизни

Критерии/Группы	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Положительная динамика самочувствия
Группа 1	20%	47%	27%	69%
Группа 2	14%	46%	38%	52%

Таблица 3

Компоненты качества жизни у пациентов по половому признаку

Критерии/Группы	Чувство безнадежности	Недовольство душевным состоянием	Физическая боль	Отсутствие смысла жить
Группа 1	12%	31%	28%	7%
Группа 2	43%	6%	16%	4%

Таблица 4

Компоненты качества жизни у женщин в зависимости от формы ОКС

Критерии/Группа	Положительная динамика самочувствия	Неудовлетворенность душевным состоянием	Нехватка энергии	Потеря интереса к жизни
Группа 1А	67%	36%	65%	3%
Группа 1В	71%	29%	65%	10%

Обнаружено, что физическая активность за последние полгода уменьшилась в группе 1 у 11 пациентов, в группе 2 у 17 пациентов, что составило 22% против 34% ($\phi=0,89$). Тем не менее, 14% женщин и 12% мужчин отметили у себя более интенсивную физическую активность за последние 6 месяцев ($\phi=0,85$).

Мужчины чаще были подвержены чувству безнадежности (43% и 12%; $p<0,01$), в то время как женщины больше указывали на раздражительность и бессонницу (35% и 28%, $p>0,05$, соответственно) и недовольны своим душевным состоянием (31% и 6%; $p<0,05$). В группе 1 — 11% испытывали чувство тревоги, в группе 2 — 16%. Физическую боль ощущали 28% женщин и 16% мужчин. В отношении к течению жизни, мужчины реже задумывались об отсутствии смысла жить по сравнению с женщинами (4% и 7%, соответственно), таблица 3.

Характеристика качества жизни у пациентов женского пола в зависимости от формы ОКС без подъема сегмента ST. При оценке качества жизни у пациентов женского пола в зависимости от исхода ОКС без подъема сегмента ST показано, что плохо себя чувствовали на момент опроса 5% в группе 1А и 7% в группе 1В, удовлетворительно — 30% против 21%, хорошо — 41% против 64%, отлично — 24% против 7%. Высокая активность на работе была у 52% в группе НС и у 28% в группе ИМ без подъема сегмента ST. Увеличили физическую активность в свободное время 54% в группе 1А и 28% в группе 1В, в то время как 22% и 29%, наоборот, считают, что болезнь поспособствовала снижению активности.

В группе ИМ без подъема сегмента ST 71% пациентов и 67% в группе НС довольны своим самочувствием в сравнении с моментом первичной госпитализации, однако 29% против 36% не удовлетворены своим душевным состоянием, из них 27% и 28% испытывали физическую боль. Чувствовали усталость, нехватку энергии и быструю утомляемость в каждой группе в равных значениях — 65%, беспричинное беспокойство и чрезмерная раздражитель-

ность были у 25% в группе НС и 28% в группе ИМ без подъема сегмента ST. Ощущали вину перед собой и близкими 8% против 11%, соответственно. Потерю интереса к жизни отметили 10% пациенток после ИМ, в то время как среди пациенток с НС — 3% ($\phi=1,67$; $p<0,05$), таблица 4.

Характеристика качества жизни у пациентов мужского пола в зависимости от формы ОКС без подъема сегмента ST. При оценке качества жизни у пациентов мужского пола в зависимости от исхода ОКС без подъема сегмента ST, показано, что плохое самочувствие на момент опроса было только в группе 2А — 3%; удовлетворительно себя чувствовали 39% в группе 2А и 33% в группе 2В при $p>0,05$, хорошо — 39% и 67% ($\phi=1,67$; $p<0,05$), ответ “отлично” дали только пациенты группы 2А — 19% ($\phi=2,68$; $p<0,01$). Интенсивная физическая активность на работе отмечалась в группе ИМ без подъема сегмента ST (33% и 31%), однако активность в свободное время между группами не различалась. Положительную динамику активности на фоне приема терапии отметили 50% в группе 2А и 59% в группе 2В.

Своим душевным состоянием были обеспокоены 5% пациентов с нестабильной стенокардией и 8% с ИМ без подъема сегмента ST, однако 29% в группе 2А и больше половины в группе 2В (85%) были “в гармонии со своим внутренним миром” ($\phi=3,07$; $p<0,01$).

Группа ИМ без подъема сегмента ST чаще была подвержена чувству безнадежности — 17% против 9%, в то время как чувство постоянной тревоги чаще беспокоило пациентов с нестабильной стенокардией: 18% против 11%. Проблемы с бессонницей и ощущением нехватки энергии в течение дня были реже в группе 2В (5% против 12%), тем не менее, они имели более глубокие проблемы, приводящие к размышлениям об отсутствии смысла жить — 4% ($\phi=1,74$; $p<0,05$).

Оценка качества жизни у пациентов с нестабильной стенокардией. Сравнивая две группы с нестабильной стенокардией, отличающиеся по половому признаку, стало известно, что плохо себя чувствовали 5%

Таблица 5

Компоненты качества жизни у пациентов при ИМ без подъёма ST

Критерии/Группы	Низкая физическая активность	Активный образ жизни	Положительная динамика самочувствия	Неудовлетворенность душевным состоянием
Группа 1В	57%	28%	78%	36%
Группа 2В	50%	33%	59%	8%

в группе женщин и 3% в группе мужчин, удовлетворены были своим состоянием здоровья 30% и 39%, хорошо себя чувствовали — 41% и 39%, отлично — 24% и 19%. Низкая физическая активность была почти у половины пациентов в обеих группах — 40% в группе 1А и 58% в группе 2А, но при этом активный образ жизни в свободное время стал выбором 55% и 31%, в том числе, были и пациенты, которые изменили свой образ жизни в связи с перенесенным заболеванием: 35% и 43%.

Отметили тенденцию к улучшению самочувствия на фоне приема медикаментозной терапии 65% в группе женщин и 50% в группе мужчин. Тем не менее, были те, кто был недоволен своим душевным и физическим состоянием 29% и 5% ($\phi=2,46$; $p<0,01$). Женщины чаще были подвержены раздражительности — 31% и 14%, однако потеря интереса к привычным вещам выше была у мужчин — 22% и 13%.

Оценка качества жизни у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. В ходе оценки результатов по ИМ без подъема сегмента ST стало известно, что плохое самочувствие отметили только 7% пациентов в группе 1В, удовлетворительно — 33% против 21%, хорошо — 67% против 64%, и 8% пациентов в группе женщин были полностью довольны своим самочувствием. В группе мужчин половина пациентов была подвержена низкой физической активности 50% против 57%, однако активный образ жизни в свободное время выбирали 33% в группе мужчин и 28% в группе женщин. В то же время, с точки зрения физической нагрузки, перенесенное заболевание в меньшей степени повлияло на женщин — 14% против 17%. Отметили улучшение самочувствия на фоне терапии 78% в группе женщин и 59% в группе мужчин, при этом боль периодически испытывали 28% женщин ($p<0,01$), они же не были довольны своим душевным состоянием 36% против 8% ($\phi=2,45$; $p<0,01$), таблица 5.

Обсуждение

Переживания, входящие в психоэмоциональное состояние пациентов, обычно остаются неизвестны врачам. Мы провели анализ, посвященный первым шести месяцам от первичной госпитализации — этот период для пациентов среднего возраста является тяжелым с психологической и социальной точки зрения. Обнаруженные особенности переживаний мало

совпадают с привычным образом — гендерным стереотипом. В женщине априори видят эмоционально лабильную персону, которая не скрывает своих внутренних переживаний, однако в ходе работы показано, что мужчины не реже женщин испытывают чувство безнадежности, которое приводит их к душевному неравновесию. Это связано с ответственностью за свою семью и страхом физической нетрудоспособности. В то же время, мужчины меньше, чем женщины, поддавались мыслям об отсутствии смысла жить. В свою очередь, женщины готовы были изменить свой образ жизни для борьбы с факторами риска, приводящими к заболеванию, но такие внутренние проблемы, как чувство вины перед своими близкими, приводили женщин к бессоннице и беспокойству.

При оценке данных по форме ОКС без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, более “благоприятное” состояние, не всегда протекает в эмоциональном плане спокойно. Показано, что в большей степени нестабильная стенокардия ведет за собой чувство постоянной тревоги, чрезмерную раздражительность и потерю интереса к привычным вещам. В то же время, мысль об отсутствии смысла жить возникает у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST.

Учитывая факт, что заболевания сердечно-сосудистой системы стремительно “молодеют”, всё больше пациентов трудоспособного возраста переносит ОКС. Их задача как можно скорее вернуться к своему привычному образу жизни, однако внутренняя борьба со своей болезнью не дает возможность повысить качество жизни. Хотя выборка нашего исследования ограничена, результаты указывают на то, что психоэмоциональная сторона не менее важна, чем подбор правильной медикаментозной терапии и оказание высококвалифицированной помощи. Именно то, что происходит с пациентом в рамках понимания своего заболевания и эмоционального его переживания, может способствовать достаточной приверженности к терапии и совместной с врачом конструктивной работе против болезни.

Полученные результаты подтвердили, что проблема психоэмоционального статуса нуждается в более глубоком изучении и в дальнейшем анализе, что позволит разработать определенный подход к индивидуализированному методу психологической помощи пациентам среднего возраста после сердечно-сосудистого события.

Литература

1. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-Centered Interview as a Tool for Clinical Work in Myocardial Infarction Setting. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16 (1): 34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39 (Russian: Таратухин ЕО, Кудинова МА, Шайдук ОЮ и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16 (1): 34-9)
2. Wachelder EM, Moolaert Vmp, van Heugten C, et al. Dealing with a life changing event: The influence of spirituality and coping style on quality of life after survival of a cardiac arrest or myocardial infarction. Resuscitation, 2016; 10981-6. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.09.025
3. Anchah L, Hassali MA, Lim MS, et al. Health related quality of life assessment in acute coronary syndrome patients: the effectiveness of early phase I cardiac rehabilitation. Health and quality of life outcomes, 2017; 15 (1): 10. doi:10.1186/s12955-016-0583-7
4. Zhang M, Shi YK, Yang YF, et al. Burnout is associated with poor recovery of physical performance and low quality of life in patients after their first episode of acute coronary syndrome: A hospital-based prospective cohort study. International Journal of Cardiology, 2017; 227503-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.114
5. Semiokhina AS, Taratukhin EO, Bayandin NL, et al. Life Quality in One Year after Myocardial Infarction with Incomplete Revascularization. Russian Journal of Cardiology, 2017; 1: 102-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-102-105 (Russian: Семиохина АС, Таратухин ЕО, Баяндин НЛ и др. Качество жизни у пациентов после перенесённого инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией. Российский кардиологический журнал, 2017; 1: 102-5)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе России
Администрация Главы Республики Дагестан
Министерство здравоохранения Республики Дагестан
Дагестанский государственный медицинский университет
Ассоциация кардиологов и терапевтов Кавказа
Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"
Дагестанское научное медицинское общество терапевтов
Дагестанское республиканское отделение РКО

**VII НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА, ПОСВЯЩЕННАЯ 85-ЛЕТИЮ
ДАГЕСТАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

18-19 октября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в VII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Махачкала, улица Абдулы Алиева, дом 1 (биологический и морфологический корпуса Дагмедуниверситета) и в г. Дербент, ул. Буйнакского, дом 43 (ЦГБ Дербента).

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор. Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru

Республика Дагестан, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. Дагмедуниверситет. Омарова Джамила Авадзиевна, к.м.н., доцент, заместитель Председателя ДНМОТ. Тел. 89882913519. E-mail: domarova@yandex.ru

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 10 октября 2017г на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Мамедов М. Н.¹, Марданов Б. У.^{1,2}, Попрыго М. В.²

Цель. Изучение клинко-гемодинамических и лабораторных особенностей течения сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и без него, госпитализированных по причине острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Включено 134 больных ХСН обоих полов, госпитализированных в кардиологическое отделение. Все пациенты были разделены на две группы: I (пациенты с ХСН и СД 2 типа, n=66; 61,8±7,2 лет, 28 мужчин, 38 женщин), и II группы (больные ХСН без СД, n=68; 62,3±7,7 лет, 33 мужчины, 35 женщин). Проводились: оценка симптомов заболевания с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС); электрокардиография (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях; трансторакальная эхокардиография (ЭхоКС); лабораторные исследования крови; обзорная рентгенография органов грудной клетки; тест с 6-минутной ходьбой.

Результаты. Пациенты с ХСН и СД 2 типа характеризовались сравнительно высоким функциональным классом (ФК) ХСН, тяжестью симптомов (по ШОКС 13,7±2,2 балла против 11,1±2,2 балла, p<0,05), а также более выраженными морфофункциональными изменениями сердца больных: достоверным снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 5,5%, а также увеличением времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения, сопровождающееся уменьшением соотношения показателей Е/А. Выявленные особенности клинического течения сопровождалась нарушениями биохимических показателей больных с СД. Изучение анамнеза больных с ХСН и СД в данной когорте позволило выявить недостаточный контроль (менее 80%) гликемии среди больных СД и ХСН, несмотря на многолетнее течение нарушения углеводного обмена.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют негативного характера вклад сахарного диабета в течение ХСН как ишемического, так и неишемического генеза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, клинический статус, функция левого желудочка.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ МО Домодедовская центральная городская больница, Домодедово, Россия.

Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Попрыго М. В. — зав. отделением кардиологии.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКС — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 11.04.2017

Рецензия получена 25.04.2017

Принята к публикации 11.05.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 36–41
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-36-41>

DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE COURSE IN DIABETES PATIENTS

Mamedov M. N.¹, Mardanov B. U.^{1,2}, Poprygo M. V.²

Aim. To investigate on clinical, hemodynamic and laboratory specifics of heart failure course in diabetes mellitus type 2 (DM2) patients and non-diabetic, hospitalized due to acute decompensation of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Totally, 134 patients included, hospitalized to cardiology. All patients were selected to 2 groups: I (CHF and DM2, n=66; age 61,8±7,2 y.o., 28 males, 38 females), and group II (CHF non-DM, n=68; 62,3±7,7 y.o., 33 males, 35 females). Symptom assessments were done, with the score of clinical state in CHF (SCSC), electrocardiography (ECG) resting in 12 leads; transthoracic echocardiography; laboratory blood tests; chest x-ray; 6-minute walking test.

Results. Patients with CHF and DM2 were characterized by comparatively high functional class of CHF, severity of symptoms (by SCSC 13,7±2,2 versus 11,1±2,2 points, p<0,05) and more prominent morphofunctional changes of the heart: significant decrease in ejection fraction of the left ventricle (LV) by 5,5% and increase of deceleration time in early diastolic filling, followed by the decrease of

E/A. The specifics found was followed by disordered biochemical parameters in DM2. Anamnesis of CHF and DM2 in the cohort made it to find out an insufficient (less than 80%) control of glycemia among CHF and DM2 patients regardless long lasting course of glycemia disorder.

Conclusion. Results of the conducted study demonstrate negative character of impact of DM2 on CHF course of ischemic and non-ischemic origin.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 36–41
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-36-41>

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus, clinical condition, left ventricle functioning.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Domodedovskaya Central City Hospital, Domodedovo, Russia.

Заболевания сердечно-сосудистой системы, а также их осложнения уверенно занимают лидирующие позиции в структуре смертности населения [1]. В настоящее время накоплен огромный опыт как кон-

сервативного, так и немедикаментозного лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с использованием в том числе высоких технологий. Данный факт, с одной стороны, способствуя уве-

личению продолжительности и повышению качества жизни больных, вносит некоторый вклад в увеличение частоты хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так как известно, что практически все заболевания сердечно-сосудистой системы на различных стадиях своего течения осложняются развитием ХСН, прогноз которой остается в большинстве неблагоприятным. Согласно данным ВОЗ, пятилетняя выживаемость больных ХСН не превышает 50% [2].

На сегодняшний день установлено, что тяжесть течения ХСН и прогноз обусловлены рядом клинических и морфофункциональных параметров больных. В то же время, на основании ряда исследований определен целый ряд коморбидных состояний, которые в значительной степени влияют на течение и прогноз ХСН, к числу которых относятся анемия, заболевания почек, сахарный диабет (СД) и другие. При этом, СД ввиду значительной его распространенности и множества макро- и микроциркуляторных осложнений представляет наибольший интерес. Немногочисленные исследования доказывают, что сопряженное течение СД и ХСН в значительной степени определяет неблагоприятный прогноз больных. Так, негативное влияние СД на прогноз больных ХСН продемонстрировано в крупном шведском регистре госпитальных выписок и случаев смерти. Приведены данные по 404480 пациентам, госпитализированным по причине ХСН с 1987г по 2004гг, 73153 (18%) из которых страдали СД. Показатель 3-летней смертности у больных ХСН и СД оказался на 28% выше. При этом, данный параметр для мужчин с СД младше 65 лет оказался практически вдвое меньше сравнительно больных старше 65 лет [3].

На фоне многочисленных исследований по влиянию СД на прогноз больных с сердечной недостаточностью остаются малоизученными вопросы госпитального течения декомпенсированной ХСН у больных с нарушением углеводного обмена.

Цель: изучение клинико-гемодинамических и лабораторных особенностей течения сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа и без него, госпитализированных по причине острой декомпенсации ХСН.

Материал и методы

В обсервационное проспективное исследование включено 134 больных обоих полов, госпитализированных в отделение кардиологии ГБУЗ МО Домодедовской ЦГБ в 2015-2016гг по причине декомпенсации ХСН. Протокол исследования, а также обработка результатов разработаны и проведены в ФГБУ ГНИЦПМ МЗ РФ.

В исследование включались пациенты с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA ишемической и неишемической этиологии (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца

(ИБС), приобретенные пороки сердца), в возрасте от 49 до 79 лет, госпитализированные в кардиологическое отделение.

Критерии исключения: хроническая болезнь почек 3-5 стадий, известная онкологическая патология, обструктивные заболевания легких в стадии обострения, СД 1 типа, острые формы ИБС.

Клинический осмотр и оценка состояния проводились в момент поступления больных в стационар с последующим контролем в динамике на протяжении всего периода госпитализации. Всем пациентам проводились:

- оценка симптомов заболевания с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС);
- электрокардиография (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях;
- трансторакальная эхокардиоскопия (ЭхоКС);
- лабораторные исследования крови;
- обзорная рентгенография органов грудной клетки;
- тест с 6-минутной ходьбой.

С целью изучения частоты встречаемости и характера нарушений ритма сердца проводилось 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру ("ДМС", Россия).

Для изучения параметров внутрисердечной гемодинамики и определения инотропной функции левого желудочка (ЛЖ) всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование трансторакальным доступом с помощью ультразвукового аппарата IE-33 ("Philips", Нидерланды).

При поступлении в стационар, утром натощак осуществлялся забор крови для проведения общеклинического и биохимического исследования крови. Уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) измерялись с помощью метода иммунотурбидиметрического теста по конечной точке на анализаторе "Sapphire 400" (Япония). Также проводилось биохимическое исследование крови (определение липидного спектра, концентраций мочевины, креатинина, билирубина и его фракций). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась с помощью формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

С целью выявления особенностей клинического течения ХСН у больных с СД и с нормальным гликемическим статусом все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа включала больных ХСН и СД 2 типа ($n=66$; $61,8 \pm 7,2$ лет, 28 мужчин, 38 женщин). Вторую группу составили больные с сердечной недостаточностью и нормальным состоянием углеводного обмена ($n=68$; $62,3 \pm 7,7$ лет, 33 мужчины, 35 женщин).

ХСН устанавливалась на основании характерных симптомов (одышка, утомляемость, сердцебиение), клинических признаков застоя (отеки лодыжек, влажные хрипы, гепатомегалия), а также наличия

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных, включенных в исследование

Признак/показатель	I группа (n=66), M±SD	II группа (n=68), M±SD	p
Женщин/мужчин	28/38	33/35	н/д
Основное заболевание:			
— ИБС, n (%)	50 (75,7)	40 (58,8)	н/д
— АГ, n (%)	15 (22,7)	27 (39,7)	0,05
— ХРБС, n (%)	1 (1,6)	1 (1,4)	н/д
Наследственная отягощенность по ССЗ, n (%)	58 (88)	48 (70,5)	0,02
Курение, n (%)	22 (33)	24 (35)	н/д
ПИКС, n (%)	24 (36)	20 (29)	н/д
Давность ХСН, лет	9,1±2,4	8,4±2,4	н/д
ФК ХСН по NYHA, средний	3,02±0,69	2,75±0,6	0,01
ШОКС, баллов	13,7±2,2	11,1±2,2	<0,001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, н/д — недостоверная разница сравниваемых показателей, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association.

дисфункции ЛЖ по результатам ЭхоКС [4]. Диагноз СД 2 типа выставлялся анамнестически, а также на основании медицинской документации. СД впервые выявленный диагностировали в течение госпитального периода на основании повторных определений уровня глюкозы натощак, HbA_{1c} , а также результатов теста на толерантность к глюкозе. Лечение больных в стационаре после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) осуществлялась согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества (2014). Дополнительная сахароснижающая терапия подбиралась/корректировалась эндокринологом стационара.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических (M) значений и стандартного отклонения (SD). Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при количестве признаков ≤ 5).

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы пациентов по базовым гендерным и социально-демографическим показателям между собой не различались (табл. 1). Помимо этого, изучаемые группы также были сопоставимы по количеству больных с перенесенным инфарктом миокарда, приведшей к развитию ХСН.

Анализ исходных показателей выявил отдельные особенности анамнестических данных, а также клинического течения ХСН в зависимости от наличия

сопутствующего СД. Так, отмечено, что в качестве основного заболевания у больных обеих групп чаще упоминалась ИБС (все клинические формы, кроме инфаркта миокарда), с некоторым превалированием ее встречаемости у больных ХСН с сопутствующим СД. Однако АГ в качестве основного заболевания чаще регистрировалась у больных ХСН II группы ($p < 0,05$). Согласно данным отечественных авторов, основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) [5]. В то же время результаты эпидемиологических исследований, приведенных в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению СН, свидетельствуют о том, что в 2/3 случаев ХСН напротив являлась следствием ИБС [6]. Обращает также внимание сравнительно высокая частота наследственной предрасположенности больных с СД к развитию ССЗ, которая прослеживалась в 88% случаев, против 70% в группе сравнения ($p < 0,05$).

Давность ХСН, установленная анамнестически, а также по данным медицинских документов у больных сравниваемых групп, составляя в среднем 9 и 8 лет, соответственно, статистически не различаясь.

Тяжесть сердечной недостаточности больных с сопутствующим СД, оцененная по функциональным классам NYHA в момент поступления в стационар, составляя в среднем 3,02, на 10% превышала аналогичный средний показатель пациентов группы сравнения ($p < 0,05$) (табл. 1). Соответственно, выявлено превалирование общей суммы набранных баллов по ШОКС у больных I группы на 20,3% ($p < 0,05$). По результатам крупного европейского исследования, декомпенсация ХСН являлась причиной госпитализаций в имеющие кардиологические отделения стационары почти каждого второго больного (49%), а “сердечная недостаточность” фигурировала в диа-

Таблица 2

Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики больных ХСН обеих групп

Признак/показатель	I группа (n=66), M±SD	II группа (n=68), M±SD	p
САД, мм рт.ст.	134,3±25	137±21,2	н/д
ДАД, мм рт.ст.	93,3±13,2	82,5±12,4	<0,001
Среднее АД, мм рт.ст.	100,9±15	98,6±13,7	н/д
ЧСС, уд./мин	86,6±13	85,4±12,4	н/д
ТМЖП, мм	11,2±1,01	11,4±1,1	н/д
ТЗСЛЖ, мм	13,1±2,2	11,1±2,4	<0,001
ЛП, мм	39,7±2,6	40,8±3,2	0,03
КДР ЛЖ, мм	59,8±7,9	57,4±9,4	н/д
КСР ЛЖ, мм	38±9,7	32±10,3	0,03
ФВ ЛЖ, %	39,7±2,6	44,2±3,1	<0,001
ПрЖ, мм	28,8±3,1	27,3±2,9	н/д
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	37,8±12,4	33,6±11,5	0,04
DT, мсек	228±14,2	210±12,3	<0,001
IVRT, мсек	106,4±9,8	109±10,5	н/д
E/A	0,72±0,3	0,89±0,3	0,001

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, н/д — недостоверная разница сравниваемых показателей, ПрЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, E/A — соотношение пиковых скоростей волн E и A.

гнозе у 92% госпитализированных в подобные стационары [7].

Следующим этапом настоящего исследования явилась сравнительная оценка гемодинамических и лабораторных показателей больных с ХСН. Состояние гемодинамики и выраженность морфофункциональных нарушений также оценивались на исходном этапе в первые-вторые сутки госпитализации. Такие показатели центральной гемодинамики, как систолическое и среднее артериальное давление (АД), у больных сравниваемых групп различий не выявили. Вместе с тем, отмечено некоторое превалирование (на 13%, $p<0,05$) средних значений диастолического АД (ДАД) у больных с СД (табл. 2). По данным исследований, более 60% пациентов с установленным СД 2 типа имеют АГ [8]. При этом, возможный вклад гипергликемии в развитие АГ может быть связан со следующим: гиперинсулинемией, ведущей к усиленной реабсорбции натрия; повышенным тонусом симпатической системы и повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [9].

Характеризуя картину эхокардиографического обследования больных, можно отметить, что ожидаемо у пациентов обеих групп имела место как систолическая, так и диастолическая дисфункция ЛЖ, сопровождающаяся некоторой дилатацией преимущественно левых отделов сердца. Так, у больных I группы отмечена более выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, в частности, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) превышала аналогичный показатель

группы сравнения на 18% ($p<0,05$). При сопоставимых значениях линейных размеров ЛЖ у пациентов с СД имело место более выраженное снижение систолической функции ЛЖ, оцениваемой по фракции выброса (ФВ) ($39,7\pm2,6\%$ против $44,2\pm3,1\%$, $p<0,0001$). У большинства пациентов, включенных в исследование, выявлялись эхопризнаки легочной гипертензии, что отразилось в средних групповых значениях, которые превышали 30 мм рт.ст. В сравнительном аспекте, у больных с нарушением углеводного обмена и ХСН значения среднего давления в ЛА достоверно превышали соответствующий показатель II группы на 12,5%. Bertoni AJ, et al. (2012) оценивали глобальную сократимость ЛЖ с помощью МРТ у 4998 больных 45-84 лет без клинических признаков ИБС. 13% пациентов имели нарушенную толерантность к глюкозе, 12% — СД. Выявлена достоверная взаимосвязь между наличием СД и снижением фракции укорочения ЛЖ, в последующем в 96 случаях развивалась ХСН, на основании чего авторы предлагают в качестве предиктора развития диабетической кардиомиопатии рассматривать именно фракцию укорочения, нежели фракцию выброса и массу миокарда ЛЖ [10].

Как мы уже писали выше, у обследованных нами больных ХСН выявлялись также нарушения диастолической функции ЛЖ. В целом, диастолическая дисфункция у пациентов характеризовалась I и II типами. При сравнительном анализе установлено увеличение времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения у пациентов с СД

Таблица 3

Характеристика лабораторных показателей в анализируемых группах

Показатель	I группа (n=66), M±SD	II группа (n=68), M±SD	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,4±2,6	5,2±0,7	<0,001
HbA _{1c} , %	8,2±1,7	5,5±0,9	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	21,8±6,4	22,5±7,1	н/д
Мочевина, мкмоль/л	11,8±3,3	9,6±3,4	0,001
Креатинин, мкмоль/л	117±12,9	105,6±13,2	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,6	5,4±1,7	н/д
ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,98	2,74±1,2	н/д
ТГ, ммоль/л	1,82±0,8	1,35±1,1	0,006
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,6±11,8	89,8±12,7	<0,001

Сокращения: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

и ХСН, сопровождающееся достоверным уменьшением соотношения Е/А (оба $p < 0,05$). На начальных стадиях непосредственное влияние гипергликемии и гиперкатехоламинемии на структуру миокарда характеризуется снижением его эластичности, что приводит к нарушению диастолы [11]. Однако необходимо помнить, что диастолическая дисфункция ЛЖ также характерна для АГ, часто сопутствующей СД 2 типа. Патогенетические механизмы включают накопление продуктов гликозилирования, синтез коллагена и развитие интерстициального фиброза, что приводит к нарушению гомеостаза кальция и чувствительности к инсулину [12]. Эти процессы провоцируют миокардиальную контрактуру с нарушением расслабления ЛЖ и возникновением ригидности сердечной мышцы. В последующем она может привести к ишемии и даже некрозу. Дальнейшее прогрессивное увеличение конечного диастолического давления способствует трансформации диастолической дисфункции в систолическую недостаточность ЛЖ с развитием классической картины ХСН.

Комплекс обследования больных ХСН, госпитализированных в отделение также включал проведение общеклинического и биохимического лабораторного исследования крови, результаты которого приведены в таблице 3.

Необходимо отметить достаточно высокие средние показатели гликемии больных с СД в момент поступления в стационар, что говорит о недостаточном контроле гликемии на догоспитальном этапе. При дальнейшем изучении данного вопроса выявлено, что около 17% больных СД не придерживались какой-либо сахароснижающей терапии, а 18 больных (29%) с известным диагнозом СД принимали пероральные сахароснижающие средства без соответствующей оценки гликемии и контроля эндокринолога (в течение последнего года к специалисту не обращались, дозы и набор препаратов не пересматривались).

Результаты биохимического исследования крови выявили увеличение плазменных концентраций общего

билирубина у больных обеих групп, средние значения которого превышали 20 мкмоль/л. Концентрация билирубина повышается при ряде состояний, таких как: гепатиты, токсические поражения, билиарные обструкции, гепатоцеллюлярные дисфункции, наследственные холестатические синдромы и т.д. Гипербилирубинемия, обусловленная ХСН, характеризуется повышением обеих его фракций, при этом желтуха может и не проявляться клинически до повышения уровня билирубина плазмы более 3 мг/дл. Вышеперечисленные изменения являются результатом печеночной дисфункции и гепатоцеллюлярной гипоксии, сопровождающейся центральной дольковой атрофией [13].

Также выявлены отклонения показателей, характеризующих почечную функцию. При этом, у больных I группы отмечено превалирование средней концентрации мочевины и креатинина крови на 22,9% и 11,1%, соответственно, (оба $p < 0,001$), сопровождающиеся снижением СКФ до 84,6 мл/мин/1,73 м² (на 10% ниже группы сравнения, $p < 0,001$).

При изучении липидного спектра крови обращает внимание отсутствие явной гиперлипидемии у больных, в том числе с ИБС и перенесенными ишемическими событиями, хотя регулярной липидснижающей терапии придерживались менее 40% пациентов. Так, средние значения общего холестерина составили менее 6 ммоль/л. В ранее проведенных исследованиях было показано, что по мере прогрессирования СН развивается гиполлипидемическое состояние, а низкий уровень холестерина (ХС) коррелирует с ухудшением прогноза у данной категории больных. Имеются также работы, выделяющие уровень общего ХС менее 4 ммоль/л в качестве независимого предиктора смертности и госпитализаций больных ХСН различной этиологии [14]. Данное неблагоприятное отношение с гипохолестеринемией обуславливается, по-видимому, тем, что ХС вследствие высокой аффинности связывается различными токсинами, продуцируемыми микрофлорой в кишечнике со сниженным мезентериальным кровотоком. При этом,

выпадение или уменьшение данной роли ХС приводит к гиперпродукции цитотоксических цитокинов, усугубляющих течение основного заболевания [15].

При сравнении других составляющих, отмечена более выраженная гипертриглицеридемия у больных СД и ХСН. При СД резистентность к инсулину ведёт к повышению высвобождения печенью свободных жирных кислот ввиду липолиза. Характерным особенностями липидного профиля у больных СД 2 типа и метаболическим синдромом являются увеличение уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и синтеза аполипопротеина В и С. Нарушенный клиренс липопротеидов очень низкой плотности, связанный с повышенной концентрацией аполипопротеинов ведёт, к наиболее выраженной гипертриглицеридемии [16].

Литература

1. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (6): 636-48.
2. Owens AT, Brozena SC, Jessup M. New Management Strategies in Heart Failure. *Circ Res* 2016; 118 (3): 480-9.
3. Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, et al. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation* 2012; 125: AP208.
4. Mareev VV, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines OSSN, RCS and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure* 2013; 7 (81): 379-472. Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 7 (81): 379-472).
5. Fomin IV. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. *Proc.: Chronic Heart Failure [Ageev FT et al.]*. М.: GEOTAR-Media, 2010. p. 7-77. Russian (Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: *Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф.Т. и соавт.]*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 7-77).
6. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33 (14): 1787-847.
7. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (3): 239-48.
8. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011; 20: 348-54.
9. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 27: 441-51.
10. Bertoni AG, Akwo EA, Bleumke DA, et al. Myocardial Contraction Fraction, Diabetes, and HeartFailure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 125: AP243.
11. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, et al. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1080-7.
12. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiog* 2009; 10: 165-93.
13. Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12 (1): 68-78.
14. Smetanin IN, Deev AD, Gratsiansky NA. Levels of total cholesterol and blood glucose levels — factors independently associated with the risk of death and hospitalization in patients with CHF. *Cardiology* 2007; 47 (8): 12-6. Russian (Сметанин И. Н., Деев А. Д., Грацианский Н. А. Уровни общего холестерина и глюкозы крови — факторы независимо связанные с риском смерти и госпитализации у больных с ХСН. *Кардиология* 2007; 47 (8): 12-6).
15. Roberto F, Opasich C, Tavazzi L. Heart failure: 181 questions and answers. France, 2003. p. 448.
16. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2144-50.

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования демонстрируют негативного характера вклад СД в течение ХСН как ишемического, так и неишемического генеза. Сказанное характеризуется сравнительно высоким ФК ХСН, тяжестью симптомов, оцененной по ШОКС, а также более выраженными нарушениями систолической и диастолической функции ЛЖ. Выявленные особенности клинического течения сопровождались нарушениями отдельных биохимических показателей, отражающих функцию печени и почек. Изучение анамнеза больных с ХСН и СД в данной когорте позволило выявить недостаточный контроль (менее 80%) гликемии, несмотря на известное многолетнее наличие диабета.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕНТОВ, ПОКРЫТЫХ СИРОЛИМУСОМ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНЫХ (ДЛИННЫХ И ОЧЕНЬ ДЛИННЫХ) АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Бабунашвили А. М.¹, Карташов Д. С.¹, Бабокин В. Е.², Озашвили И. Г.², Юдин И. Е.³

Цель. Сравнительная оценка эффективности стентов, покрытых сиролимусом (I группа — 116 пациентов), и стентов без лекарственного покрытия (II группа — 117 пациентов) при лечении диффузных (длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий.

Материал и методы. Группы были сравнимы по основным признакам. Диабет отметили у 19% и 13,7%, многососудистые поражения 87,1% и 80,4%, калибр менее 2,75 мм — 46,5% и 23,9%, соответственно. Длина поражения составила 25,9±6,6 мм (28-93 мм) в I группе и 22,1±7,8 мм (26-102 мм) во II группе. Всего имплантировано 473 стента в 232 артериях (2,1 стента на одну артерию); в I группе 184 стента в 116 артериях (наложение двух и более стентов 87,9% случаев) и 289 стентов в 117 артериях во II группе (суперпозиция стентов в 87,1% случаев).

Результаты. Непосредственный успех в ранние сроки отмечен у 113 пациентов в I группе (97,4%) и у 116 пациентов во II группе (99,1%) (p=0,74). В обеих группах не наблюдали острый тромбоз стентов. Подострый тромбоз (в сроки 1-3 недели) отметили у 2 пациентов (1,7%) в I группе и у 1 (0,85%) во II группе (p=0,47). В отдаленном периоде ангиографический рестеноз наблюдали у 12 пациентов в I группе (10,6%) и у 66 во II группе (56,9%) (p<0,0025). При этом, во II группе у 47 пациентов из 66 отмечался диффузный рестеноз (71,2%), тогда как в I группе случаев диффузного рестеноза не было. Выживаемость без стенокардии и MACE через 12 мес. в I группе составила 79,8%, во II группе — 31%.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 42–50
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-42-50

Ключевые слова: диффузный атеросклероз, длинные поражения коронарных артерий, стенты с лекарственным покрытием, сиролимус.

¹АО Центр эндоваскулярной и литотрипсии, Москва; ²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Бабунашвили А. М.* — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, Карташов Д. С. — зав. операционным блоком, Бабокин В. Е. — к.м.н., зав. отделением кардиохирургии, Озашвили И. Г. — м.н.с. отделения кардиохирургии, Юдин И. Е. — н.с. центра доказательной медицины.

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

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИКУЗ — интракоронарное ультразвуковое исследование, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МДА — минимальный диаметр артерий, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия, ЦКА — цифровая компьютерная ангиография, ФИ — фракция изгнания, MACE — Major Adverse Clinical Event (большие кардиальные осложнения).

Рукопись получена 20.07.2017
Рецензия получена 24.07.2017
Принята к публикации 31.07.2017

EFFICACY OF SIROLIMUS ELUTING STENTS IMPLANTATION IN DIFFUSE (LONG AND EXTREMELY LONG) CORONARY ATHEROSCLEROTIC LESIONS

Babunashvili A. M.¹, Kartashov D. S.¹, Babokin V. E.², Ozashvili I. G.², Yudin I. E.³

Aim. Comparison of efficacy of stents coated with sirolimus (group I — 116 patients), and bare metallic stents (group II — 117 patients) in treatment of diffuse (long) atherosclerotic lesions in coronary arteries.

Material and methods. The groups were comparable by main parameters. Diabetes was found in 19% and 13,7%, respectively; multivessel lesion in 87,1% and 80,4%; vessel caliber less than 2,75 mm — 46,5% and 23,9%, respectively. Length of the lesion was 25,9±6,6 mm (28-93 mm) in group I and 22,1±7,8 mm (26-102 mm) in group II. Totally, 473 stents implanted into 232 arteries (2,1 per artery): group I — 184 stents in 116 arteries (overlap of 2> stents in 87,9% cases) and 289 in 117 in group II (superposition of stents in 87,1%).

Results. The direct success at short term was noted in 113 patients in group I (97,4%) and in 116 in group II (99,1%) (p=0,74). In both groups there were no cases of acute thrombosis of stents. Subacute thrombosis (in 1-3 weeks) was noted in 2 patients (1,7%) in group I and in 1 (0,85%) in group II (p=0,47). Long term

angiographic restenosis was noted in 12 patients from group I (10,6%) and in 66 in group II (56,9%) (p<0,0025). Also, in group II 47 patients from 66 had diffuse restenosis (71,2%), as in group I there was no diffuse restenosis. Survival rate with no MACE or angina in 12 months was 79,8% in group I, and 31% in group II.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 42–50
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-42-50

Key words: diffuse atherosclerosis, long lesions of coronary arteries, drug eluting stents, sirolimus.

¹The Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Несмотря на значительный прогресс в интервенционной кардиологии, лечение длинных (>20 мм) поражений коронарных артерий при диффузных атеросклеротических изменениях стенок сосудов остается нерешенной проблемой. При этом, до внедрения стентов баллонная ангиопластика таких пораже-

ний часто осложнялась острой окклюзией просвета дилатированной артерии (5–10%) [1–3], применение стентов значительно уменьшило частоту острых осложнений, однако, частота рестенозов и повторных реваскуляризации миокарда в отдаленном периоде остается очень высокой (30–60%) [4–6]. Новые стенты

с лекарственным покрытием возродили надежду на катетерное лечение коронарного атеросклероза без рестенозов, и первые результаты рандомизированных многоцентровых исследований показали, что имплантация стентов с лекарственным покрытием сопровождается значительным снижением частоты рестенозов (0-7%) [7], несмотря на сложность атеросклеротического поражения просвета сосудов. Однако до настоящего времени не известна эффективность применения этих стентов при лечении длинных поражений коронарных артерий с диффузными атеросклеротическими изменениями стенки.

Материал и методы

Был проведен сравнительный ретроспективный анализ двух групп пациентов: I группа — 116 пациентов, леченных с помощью стентов с лекарственным покрытием сиролимус (СЛП) и II группа — 117 пациентов, которым был имплантирован металлический стент без лекарственного покрытия (СБЛП). Критериями включения пациентов в исследуемые группы были:

1. Стенотические поражения без признаков свежих пристеночных тромбов;
2. Длина поражения 25 мм и более;
3. Отсутствие ранее проведенных реваскуляризирующих процедур (аорто-коронарное шунтирование (АКШ) или ангиопластика);
4. Хроническая стабильная стенокардия II-IV функционального класса по CCS (Canadian Cardiac Society);
5. Наличие повторного ангиографического исследования в отдаленные сроки после стентирования.

Характеристика основных клинических критериев в обеих группах пациентов приведена в таблице 1.

Возраст пациентов I группы составил 47-75 лет (средний возраст 60 лет), II группы — 38-77 лет (средний возраст 58,9 лет). Сравнительный анализ двух групп по другим признакам приведен в таблице 2.

Проверка статистических гипотез об извлечении обеих выборок из одной и той же генеральной сово-

купности по всем показателям дает положительный результат, что говорит о высоком уровне однородности обеих групп пациентов. По сравниваемым признакам группы отличаются незначительно.

Из обеих групп отдельно были выделены пациенты с дополнительными факторами риска развития рестеноза (как известно, длина поражения является независимым фактором развития рестеноза после стентирования), такими как: 1) сахарный диабет; 2) калибр артерии менее 2,75 мм; 3) женский пол. Распределение пациентов по критерию дополнительных факторов риска развития рестеноза после стентирования приведено в таблице 3.

По данным цифровой компьютерной ангиографии (ЦКА) минимальная и максимальная длина поражения в первой группе составили — 28,34 мм и 107,4 мм, во второй группе — 31,8 мм и 112,56 мм. Максимальное количество стентов для покрытия длинного поражения составило в I группе — 4, во II группе — 6. Минимальная и максимальная длина имплантированных стентов варьировала в первой группе — 13-33 мм, во второй — 12-40 мм. Распреде-

Таблица 1

Характеристика двух групп пациентов

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)
Всего, n	116	117
Мужчин, n	106	109
Возраст, лет	60±8	58,9±9,5
Артериальная гипертензия	67	70
Нарушение функции почек	6	7
Гиперлипидемия	74	81
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11	7
ИМ в анамнезе	43	46
ХСС III-IV ФК по CCS	93	97
ФИ ЛЖ менее 0,5	14	11
ВСЕГО	116	117

Сокращения: ХСС — хроническая стабильная стенокардия, ФИ ЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, ФК по CCS — функциональный класс стенокардии по классификации Canadian Cardiac Society, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

Таблица 2

Сравнительный анализ двух групп пациентов по основным признакам

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)	Значение p
Однососудистые поражения	12,9%	19,6%	0,78
Многососудистые поражения	87,1%	80,4%	0,67
Женский пол	10	18	0,56
Диабет	19%	13,7%	0,45
Длина поражения, мм	25,9±6,6	22,1±7,8	0,21
Калибр артерии 2,75 мм и менее	54	28	0,024
Бифуркационные поражения	17	14	0,54
Степень исходного стеноза, %	88,7±8,4	88,3±6,8	0,78

Сокращения: СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

Таблица 3

Наличие дополнительных факторов риска рестеноза у пациентов сравниваемых групп

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)	Значение p
Калибр артерии менее 2,75 мм + диабет	32	24	0,78
Женский пол + Калибр артерии менее 2,75 мм + диабет	5	9	0,44

Сокращения: СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

Таблица 4

Распределение атеросклеротических поражений по артериям

	I группа (СЛП)			II группа (СБЛП)			ВСЕГО
	ПМЖА	ПКА	ОА	ПМЖА	ПКА	ОА	
Средняя длина поражения, мм	25,4±6,6	26,2±6,1	27±6,7	22,2±8,1	22,4±7,7	20,4±6,5	23,6±7,6
Бифуркационные поражения*	13	-	4	10	-	4	31
Калибр 2,75 мм и менее	28	5	21	18	4	6	82
Базовый диаметр артерии, мм	2,8±0,34	3,01±0,3	2,7±0,29	3,04±0,4	3,43±0,56	3,11±0,5	3,1±0,5
Количество имплантированных стентов	103	42	39	120	144	25	473
Количество стентов на одну артерию	1,7:1	1,7:1	1,3:1	2,3:1	2,8:1	2,1:1	2,03:1
ВСЕГО	61	25	29	53	52	12	232

Примечание: * — при значимой боковой ветви, требующей защиты и/или стентирования (например, при калибре более 2,2 мм и кровоснабжении большого объема массы миокарда).

Сокращения: ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

ление поражений по артериям представлено в таблице 4.

Среднее значение длины поражения в первой группе было несколько выше ($25,9 \pm 6,6$ мм), чем во второй ($22,1 \pm 7,8$ мм). Тактика стентирования во второй группе характеризовалась применением более коротких стентов, что потребовало увеличения их количества, по сравнению с первой группой (в среднем 2,47 стентов на 1 артерию и 1,6 стентов на 1 артерию, соответственно). Следовательно, во второй группе отмечали достоверное увеличение количества процедур стентирования с наложением двух и более стентов (108 процедур из 117, 92,3%), по сравнению с первой группой (56 процедур из 116, 48,3%) ($p < 0,0024$). Гипотетически, наложение стентов увеличивает концентрацию металла (т.н. “металлонасыщенность”) в просвете артерии и, следовательно, увеличивает риск значительной гиперплазии интимы и рестеноза. С другой стороны, первая группа отличалась достоверно меньшим базовым диаметром стентируемой артерии ($2,86 \pm 0,33$ мм), в сравнении со второй группой ($3,24 \pm 0,53$ мм) ($p < 0,0015$). Как известно, уменьшение калибра стентируемой артерии является доказанным независимым фактором риска развития рестеноза внутри стента. Самые длинные поражения локализовались в ПКА в обеих группах и поэтому наибольшее количество стентов на одну артерию было имплантировано в этот сосуд. Кроме того, наибольшее значение базового диаметра артерии отмечали в ПКА в обеих группах ($3,01 \pm 0,3$ мм в I группе и $3,43 \pm 0,56$ мм во II группе), что должно способство-

вать уменьшению риска возникновения рестенозов внутри стентов.

Из 31 бифуркационного поражения в обеих группах применялись методики защиты боковой ветви проводником (11 процедур) и финальная баллонная ангиопластика методом “целующихся баллонов” (20 вмешательств). Стентирование боковой ветви не проводилось.

Повторные ангиографические исследования проводились в сроки 6-19 мес. в I группе (средний показатель — $7,9 \pm 2,4$ мес.), и 6-52 мес. (среднее значение — $9,4 \pm 1,8$ мес.) во II группе. Проводилась также оценка клинической картины ИБС с применением неинвазивных тестов (тредмил-тест, эхокардиография).

Техника стентирования при длинных атеросклеротических поражениях. В течение 5 сут. до процедуры пациенты получали клопидогрел в дозе 75-150 мг/сут. У 21 пациента во время процедуры был применен препарат, ингибирующий рецепторы тромбоцитов P2b/P3a (интегриллин или реопро). В обеих группах перед имплантацией стентов выполнялась преддилатация баллоном катетером длинного стеноза на всем протяжении (соотношение диаметра баллона к базовому диаметру артерии 1,05-1,1/1). Преддилатация проводилась низким давлением в баллоне (6-10 атм) для уменьшения степени механической травмы стенки артерии. При наличии жестких и/или кальцинированных бляшек давление в баллоне поднималось постепенно до полного расправления баллонного сегмента (максимальное значение примененного давления 16 атм). Процедура стентирования плани-

Таблица 5

Данные цифровой компьютерной ангиографии в двух группах пациентов

	МДА до, мм	МДА после, мм	Прирост, мм
Группа I (стенты с лекарственным покрытием)	0,52±0,4	2,88±0,4	2,37±0,48
Группа II (стенты без лекарственного покрытия)	0,68±0,37	3,19±0,4	2,47±0,51
Среднее значение	0,6±0,4	3,02±0,4	2,42±0,5

Сокращение: МДА — минимальный диаметр артерии.

ровалась таким образом, чтобы покрывался стеноз на всем протяжении, включая 5–8 мм интактной стенки артерии проксимальнее и дистальнее длинного стеноза. Длины отдельных стентов подбирались таким образом, чтобы максимально уменьшить количество имплантируемых стентов. Диаметр стента подбирали из соотношения стент/базовый диаметр артерии 1,1/1. Для имплантации стентов применялось высокое давление в баллоне (14–20 атм), имея в виду, что для СЛП хороший контакт нанесенного на поверхность стента сиролимуса с сосудистой стенкой является критически важным для предотвращения ответной реакции стенки сосуда (рестеноз) на инородное тело (стент). Как известно, имплантация стента под высоким давлением обеспечивает именно такие условия.

В целях снижения риска подострого тромбоза стентов, антиагрегантная терапия клопидогрелем (75 мг/сут.) назначалась пациентам в течение 1 года после процедуры.

В случае имплантации двух и более стентов применялась техника наложения стентов, при этом длина участка наложения двух стентов не превышала 5 мм (для максимального уменьшения концентрации металла в местах наложения стентов). Если разница в калибре стентированных сегментов превышала 1 мм, то место наложения двух стентов дополнительно расширялось баллоном большего диаметра (баллоном более проксимально имплантированного стента). Для предотвращения механической травмы интактной стенки артерии дополнительная баллонная дилатация за пределами стентированных сегментов не проводилась (лучший контроль за положением баллона внутри стента достигали при режиме кино съемки без дополнительной инъекции контрастного вещества). Непосредственные и отдаленные ангиографические результаты в обязательном порядке оценивались с помощью цифровой компьютерной ангиографии в оптимальной проекции для визуализации стентированного сегмента на всем протяжении.

Критерии оценки непосредственного и отдаленного ангиографического результата. Непосредственный ангиографический успех процедуры оценивался следующим образом:

а) отсутствие диссекции стенки артерии (любой степени) за пределами стентированного сегмента;

б) остаточный стеноз внутри стентированного сегмента не более 20%;

в) кровоток ТІМІ ІІІ в стентированной артерии.

В отдаленном периоде критерием развития рестеноза после стентирования считали наличие стеноза более 50% от базового диаметра анализируемого сегмента артерии, либо внутри стентированного сегмента (внутри стента) либо в пределах 5 мм дистальнее и проксимальнее стентов (внутри стентированного сегмента). Кроме того, в группе рестенозов выделялись пациенты с локальным и диффузным (на всем протяжении стентированного сегмента) характером рестеноза.

Статистические методы анализа, примененные в исследовании. Для установления однородности сравниваемых групп была применен метод проверки статистических гипотез об извлечении выборок из одной и той же генеральной совокупности. Проверку однородности по качественным признакам проводили путем расчета таблиц сопряженностей с вычислением коэффициента ассоциации Юла и коэффициента контингенции Пирсона. Для установления тесноты связи между отдельными клиническими признаками определяли коэффициент корреляции “r”.

Выживаемость по Каплану-Майеру рассчитывали с помощью программы Statistica с определением количества цензурированных наблюдений. Достоверность различия между сравниваемыми группами по определенному признаку оценивалась с помощью Student t-test (при значении $p < 0,05$).

Результаты

А) Непосредственные клинические и ангиографические результаты — согласно критериям оценки непосредственных ангиографических результатов в группе СЛП успешными были признаны 115 вмешательств из 116 (99,1%). В одном случае степень остаточного стеноза составила 28,2% (при кровотоке ТІМІ ІІІ) при наличии плотного, эксцентрического стеноза. Во ІІ группе все процедуры были признаны удачными. Ни в одном из случаев в обеих группах не отмечали диссекцию стенки артерии вне пределов стентированного сегмента, а также кровоток менее ТІМІ ІІІ.

Степень остаточного стеноза после стентирования в первой группе варьировала от 0 до 28,2% (среднее значение $5,91 \pm 5,02\%$), во второй — от 0 до 18,1%

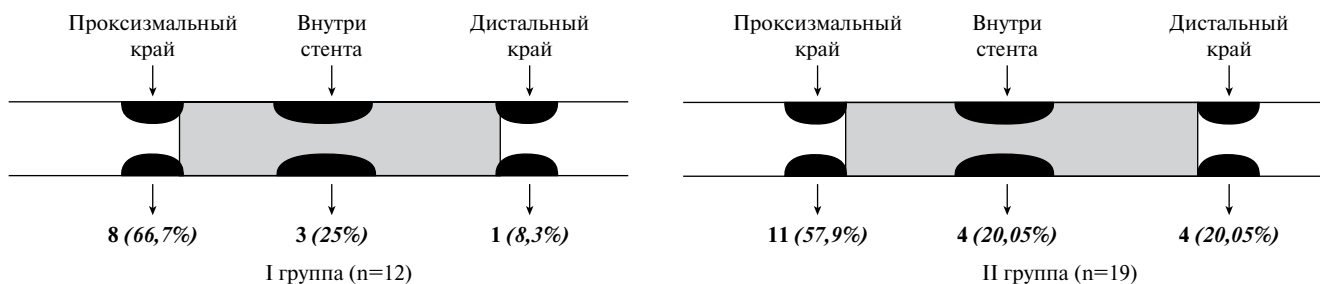


Рис. 1. Распределение локальных рестенозов относительно имплантированного стента в двух группах.

Таблица 6

Зависимость частоты развития рестенозов от калибра артерии и длины пораженного сегмента артерии

Интервалы по калибру артерии, мм	Доля рестенозов в общем количестве наблюдений на интервале	
	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)
2,25-2,49	20%	75%
2,50-2,74	8%	81%
2,75-2,99	15%	61%
3,00-3,24	8%	51%
3,25-3,49	0%	0%
3,50-3,74	6%	45%
3,75-3,99	0%	0%
4,00-4,24	0%	22%
4,25-4,49	0%	0%
4,50-4,74	0%	0%
Корреляция r	-0,835	-0,858
Интервалы по общей длине поражения, мм		
	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)
13-22	0%	0%
23-32	12%	63%
33-42	14%	44%
43-52	0%	54%
53-62	0%	71%
63-72	100%	57%
73-82	0%	75%
83-92	50%	71%
93-102	0%	100%
Корреляция r	0,250	0,821

Сокращения: СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

(средний показатель $10,8 \pm 4,7\%$, $p=0,4$). Данные ЦКА в обеих группах приведены в таблице 5.

Минимальный диаметр артерии и прирост просвета сосуда после стентирования во II группе был достоверно выше ($p=0,015$), по сравнению с I группой, что может свидетельствовать о формировании лучшей геометрии просвета артерии и создании лучших гемодинамических условий в стентированном сегменте во II группе. С другой стороны, это предположение подтверждается наличием недостоверной разницы показателей остаточного стеноза между двумя группами.

В обеих группах не наблюдали острый (в госпитальном периоде) тромбоз стентов. Подострый тромбоз (в сроки 1-3 недели) отметили у 2 пациентов (1,7%) в первой группе и у 1 (0,85%) во второй ($p=0,47$). В одном случае подострого тромбоза стента на месте бифуркации ПМЖА (I группа) развился распространённый Q-образующий инфаркт миокарда, в двух остальных случаях отмечали инфаркт миокарда без Q-зубца. Летальных исходов не наблюдали. Отметим, что, несмотря на длинные участки стентирования и/или имплантация двух и более стентов в одной артерии подострый тромбоз отмечали лишь в одном случае (бифуркационный стеноз ПМЖА), что является, по нашему мнению, заслугой адекватной антиагрегантной терапии клопидогрелем (150 мг/сут.) в предоперационный период. Все пациенты, включенные в исследование, получали антиагрегантную терапию в течение минимум 5 сут. до стентирования.

В целом, оценивая как ангиографические, так и клинические результаты, успешным вмешательство было признано у 113 пациентов из 116 в первой группе (97,4%) и у 116 пациентов из 117 во второй группе (99,1%) ($p=0,74$).

Б) Отдаленные клинические и ангиографические результаты

1. Ангиографические данные:

Ангиографический рестеноз наблюдали у 12 пациентов в первой группе (10,6%) и у 66 во второй группе (56,9%) ($p<0,0025$). При этом, во второй группе у 47 пациентов из 66 отмечался диффузный рестеноз (71,2%), тогда как в первой группе случаев диффузного рестеноза не было. Распределение локальных рестенозов в стентированном сегменте артерии в обеих группах схематически представлено на рисунке 1.

Как следует из рисунка 1, основная часть локальных рестенозов была сосредоточена на проксимальном конце стентированного сегмента в обеих группах, наименьшая частота расположения рестенозов отмечалась на дистальном конце стента. Как показал корреляционный анализ ангиографических рестенозов во II группе, существует достаточно высокая зависимость (коэффициент $r=0,664$) между длиной исход-

Таблица 7

Зависимость между показателем минимального диаметра артерии и частотой рестеноза в отдаленном периоде

Интервалы МДА сразу после, мм	I группа (СЛП)		II группа (БСЛП)		Доля рестенозов в количестве наблюдений	
	Количество наблюдений	Количество рестенозов	Количество наблюдений	Количество рестенозов	I группа	II группа
2,11-2,30	5	2	1	1	40%	100%
2,31-2,49	4	0	3	2	0%	67%
2,50-2,69	12	1	3	3	8%	100%
2,70-2,88	10	2	7	3	20%	43%
2,89-3,08	10	1	18	11	10%	61%
3,09-3,27	7	0	16	6	0%	38%
3,28-3,47	6	0	7	5	0%	71%
3,48-3,66	3	0	4	2	0%	50%
3,67-3,86	1	0	3	1	0%	33%
3,87-4,06	1	0	7	2	0%	29%
Корреляция r					-0,658	-0,758

Сокращения: МДА — минимальный диаметр артерии, СЛП — стент с лекарственным покрытием, БСЛП — стент без лекарственного покрытия.

ного поражения и частотой развития диффузного рестеноза внутри стентированного сегмента. При этом выявленная корреляция не зависит от количества имплантированных стентов для покрытия длинного поражения. Кроме того, статистические расчеты показали, что частота развития рестенозов в обеих группах не зависит от таких факторов, как количество пораженных артерий (одно- или многососудистые поражения), возраст и пол.

Интересны результаты анализа зависимости частоты возникновения рестенозов от калибра стентированной артерии и исходной длины пораженного сегмента сосуда. Результаты корреляционного анализа приведены в таблице 6.

Расчеты демонстрируют высокую обратную зависимость частоты развития рестенозов от калибра стентированной артерии в обеих группах. Заметим, что в I группе в артериях калибром 3 мм и более рестенозы практически отсутствуют. С другой стороны, тесная корреляционная связь между исходной длиной поражения и частотой возникновения рестенозов существует только во второй группе; то есть, с точки зрения риска развития рестенозов, длина поражения для стентов с лекарственным покрытием не играет существенной роли.

По данным ЦКА минимальный диаметр артерии в I группе ($2,61 \pm 0,62$ мм) достоверно выше ($p=0,0016$), чем во II группе ($1,72 \pm 0,87$ мм), что свидетельствует о лучшей геометрии просвета артерии и параметрах гемодинамики в отдаленном периоде после стентирования СЛП. С другой стороны, анализ параметров ЦКА сразу после процедуры и в отдаленном периоде показывает, что для уменьшения риска рестеноза имеет значение и техника стентирования. В частности, необходимо добиться максимальной величины МДА и хорошего контакта стента с внутренней поверхностью артерии. Зависимость частоты ресто-

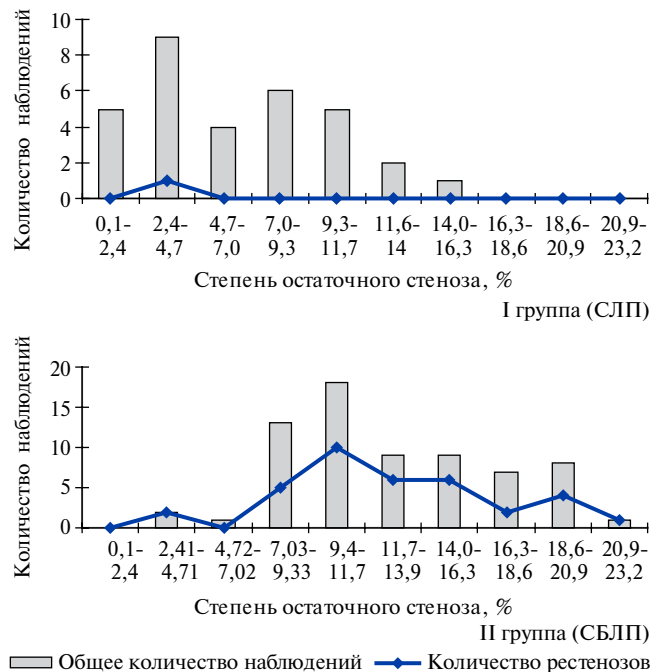


Рис. 2. Зависимость частоты рестеноза от степени остаточного стеноза сразу после процедуры стентирования.

ноза от МДА сразу после процедуры показана в таблице 7. Как следует из таблицы 7, в обеих группах существует четко выраженная обратная корреляционная связь между частотой возникновения рестенозов и показателем МДА сразу после процедуры.

Другим важным параметром ЦКА является степень остаточного стеноза после процедуры стентирования. Зависимость между этим показателем и частотой рестенозов приведена на рисунке 2. Исходя из данных диаграммы (рис. 2), существует корреляционная связь между величиной остаточного стеноза сразу после процедуры и частотой возникновения рестенозов,

Таблица 8

Отдаленные клинические результаты в двух группах пациентов

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)	Значение p
ИМ	2,6%	4,3%	Ns
Летальность	0	2,6%	Ns
Рецидив стенокардии	11,5%	59,5%	0,0057
Положительный стресс-тест	11,5%	61,2%	0,015
МАССЕ	4,4%	6,8%	Ns
Без стенокардии и MACE	88,5%	31,1%	0,001
ПРМ	11,5%	49,1%	0,024

Сокращения: ПРМ — повторная реваскуляризация миокарда, MACE — “большие” (клинически значимые) сердечно-сосудистые происшествия, МАССЕ — “большие” (клинически значимые) сердечно-сосудистые и церебральные происшествия, ns — статистически недостоверная разница, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

однако, расчеты показывают, что эта зависимость умеренная (коэффициент корреляции $r=0,411$).

Степень стеноза внутри стентированного сегмента в отдаленном периоде в первой группе составила — $14,36 \pm 8,88\%$ (минимальное и максимальное значение 0 и $67,89\%$), во второй группе — $54,6 \pm 16,55$ (минимальное и максимальное значение $13,89\%$ и $90,98\%$) ($p=0,0035$). Принято, что степень сужения внутри стентированного сегмента в отдаленном периоде отражает интенсивность образования неоинтимы, как ответной реакции на имплантацию инородного тела (чем и является металлический стент). Очевидно, что сиролimus, обладая выраженными антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, способствует значительному угнетению пролиферативных процессов в стенке артерии и тем самым уменьшает степень сужения в отдаленном периоде после процедуры. Тем самым, создаются оптимальные гемодинамические условия в стентированном сегменте артерии. Еще более точным показателем процесса образования неоинтимы является т.н. “позднее уменьшение” просвета артерии, отражающее разницу между МДА сразу после процедуры и в отдаленном периоде. Так, в первой группе этот показатель был равен — $0,29 \pm 0,04$ мм, а во второй — $1,47 \pm 0,77$ мм ($p<0,001$).

Результаты анализа отдаленных клинических результатов приведены в таблице 8.

Таким образом, применение стентов с лекарственным покрытием значительно улучшает клиническую картину ИБС в отдаленном периоде у пациентов с длинными поражениями коронарных артерий. Так, достоверно уменьшается частота рецидивов стенокардии и потребность в повторных реваскуляризациях миокарда; увеличивается количество пациентов без стенокардии. Тем не менее, разница в частоте сердечно-сосудистых и церебральных происшествий

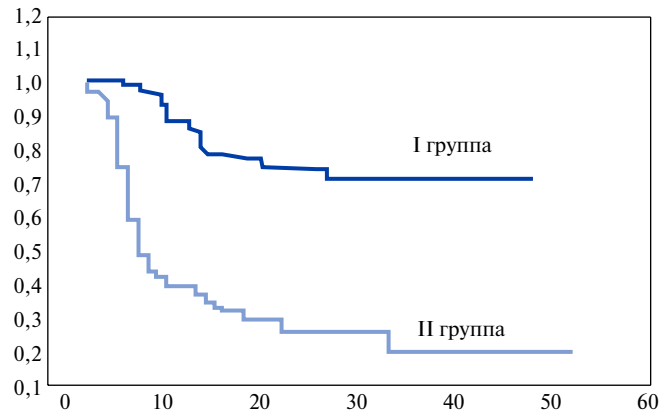


Рис. 3. Выживаемость пациентов в двух группах, рассчитанная по методу Каплана-Мейера.

недостоверна и практически не различается в обеих группах. Практически половина пациентов во второй группе в отдаленном периоде нуждались в повторных реваскуляризациях миокарда; и особенно важно, что, учитывая преобладающий характер диффузных рестенозов (71%), выполнение повторных эндоваскулярных процедур является достаточно проблематичным. С другой стороны, покрытие металлическим стентом длинных участков артерии, включая дистальное русло (место предполагаемого анастомоза), зачастую делает проведение аорто-коронарного шунтирования затруднительным [6], и большое количество таких пациентов продолжают только медикаментозное лечение. Выбор метода лечения пациентов во II группе с рецидивом стенокардии и рестенозом был распределен следующим образом: повторное эндоваскулярное вмешательство — (68,1%), АКШ — (14,5%), медикаментозное лечение — (17,4%). Преимущества применения стентов с лекарственным покрытием доказывает анализ выживаемости без стенокардии и MACE у пациентов в обеих группах (рис. 3).

Обсуждение

Диффузные атеросклеротические изменения стенок коронарных артерии в сочетании с длинными стенозированными поражениями являются достаточно распространенными и считаются прогностически неблагоприятными [8]. Такие поражения коронарного русла представляют большую проблему для лечения, поскольку выполнить АКШ при длинных стенозах (включая дистальное русло), не всегда возможно или требует выполнения травматичной эндартерэктомии [9] на длинном участке артерии, которая часто сопровождается периоперационными осложнениями и увеличением летальности после операции [10, 11]. Из-за неэффективности операции АКШ при диффузных поражениях коронарного русла была

предложена операция лазерной туннелизации миокарда, однако, несмотря на вполне обнадеживающие первые клинические результаты [12-14], эта операция так и не смогла стать массовой при указанном типе атеросклеротических поражений коронарных артерий [15, 16]. Другие методы, такие как in-situ артериализация венозной системы сердца из-за плохого состояния дистального русла [17], сочетание хирургической реваскуляризации с генной терапией (интракоронарное введение фактора роста эндотелиальных клеток VEGF) [18] пока находятся на стадии разработки. Интервенционные методы лечения до последнего времени считались малоэффективными. Так, баллонная ангиопластика таких сужений сопровождается развитием продленной диссекции стенки артерии и высоким риском острого тромбоза просвета артерии [19-21], что сопровождается клинически значимыми осложнениями [22, 23]. Внедрение стентирования в клиническую практику улучшило непосредственные результаты, однако в отдаленном периоде сохраняется высокий риск возникновения рестенозов и рецидива стенокардии [24-26].

С внедрением в клинической практике стентов с лекарственным покрытием и первыми обнадеживающими результатами исследований RAVEL и SIRIUS и других исследований [27, 28], появилась надежда на решение проблемы рестенозов и повторных реваскуляризаций миокарда у пациентов с длинными и диффузными атеросклеротическими поражениями. Проблема заключалась в том, что указанные выше исследования не включали пациентов с длинными стенозирующими поражениями и в реальной клинической практике требовалось проверить способность СЛП снижать частоту рецидивов стенокардии и ангиографических рестенозов в указанной группе пациентов. С другой стороны, в литературе часто встречаются опасения по поводу поздней и замедленной эндотелизации поверхности СЛП (поскольку сиролimus подавляет пролиферацию клеток), и, значит, оголенная поверхность стента способствует увеличению риска острого и подострого тромбоза стента, поэтому многие авторы не рекомендовали “металлизировать” большую поверхность интимы сосуда на большом протяжении, поскольку это дополнительно увеличивает риск тромбоза стентированной артерии. Кроме того, в случае необходимости выполнения АКШ усложняется, поскольку место предполагаемого анастомоза оказывается стентировано.

В нашем исследовании, несмотря на длинные участки стентирования как в группе СЛП, так и в группе с обычными стентами, не наблюдали случаев острого тромбоза, а частота подострого тромбоза составила всего 1,3%. При этом, в группе с СЛП подострый тромбоз отметили в 1,7% случаев, что недостоверно отличается от аналогичного показателя

в группе с обычными стентами ($p=0,47$). Таким образом, теоретические предпосылки увеличения частоты острых и подострых тромбозов стентов с лекарственным покрытием не подтверждаются реальной клинической практикой. По нашему мнению, решающую роль в снижении риска тромбозов стентов играют адекватная пре- и послеоперационная антиагрегантная терапия, а также прецизионная оценка непосредственного ангиографического результата с помощью цифровой компьютерной ангиографии и, возможно, интракоронарного ультразвукового исследования — ИКУЗ (отсутствие значимого остаточного стеноза и диссекции стенки сосуда за пределами стентированного участка артерии). Согласно выражению P. Serruys “врач — не менее тромбогенный фактор, чем стент” [29].

Как определить длину поражения при диффузном атеросклеротическом поражении коронарной артерии, т.е. начало и конец бляшки? Вопрос имеет большое практическое значение, поскольку определяет тактику стентирования; в частности, диаметр и длину имплантируемых стентов на каждом из участков длинного поражения. Вероятно, более точным методом при определении длины поражения является ИКУЗ [30], но как показывает наш опыт, достаточно эффективно позволяет ориентироваться цифровая компьютерная ангиография. Мы пользуемся термином “эффективная длина стеноза”, т.е. начальные и конечные точки поражения определяются как стеноз более 50% от базового диаметра анализируемого сегмента артерии.

Еще одним спорным вопросом среди исследователей являются участки наложения стентов, когда используются два и более стентов для полного покрытия длинного стеноза. В нашем исследовании техника наложения стентов применялась в подавляющем большинстве процедур: в 87,9% (102 пациента) в первой группе и в 87,1% (101 пациент) случаев во второй. На этих участках увеличивается “металлонасыщенность”, толщина стента, и вполне резонно звучит мысль, что эти факторы могут затруднить эндотелизацию поверхности стента и на этих участках потенциально увеличивается риск возникновения фокальных рестенозов. В случае применения стентов с лекарственным покрытием, на участках наложения двух стентов удваивается доза препарата сиролimus, что может привести к токсическому эффекту, резкому угнетению процесса митотического деления клеток, истончению стенки сосуда и возникновению аневризматических расширений просвета артерии. Тем не менее, в нашем исследовании на сравнительно большом клиническом материале (323 пациента) было показано, что в большинстве случаев фокальные рестенозы в обеих группах возникали на краях стентов, и локальный рестеноз внутри стента не развивался в местах наложения стентов.

С другой стороны, в группе с СЛП не было отмечено случаев возникновения аневризматических расширений просвета сосуда в местах соприкосновения стентов. На участках наложения стентов мы всегда применяли дополнительное расширение баллоном с высоким давлением (>14 атм), в целях лучшего прижатия утолщенного участка стента к внутренней поверхности просвета сосуда. Этот прием может обеспечить наилучшие условия эндотелизации в местах наложения стентов и снижает риск возникновения пристеночного тромба.

Диабет как независимый фактор риска рестеноза и причина повторных реваскуляризаций миокарда [31] имелся в обеих группах (16 пациентов в I группе, и 22 пациента во II группе). Несмотря на сочетание двух факторов риска рестеноза (диабет и длина стеноза) в I группе рестеноз наблюдался только у 1 пациента (6,25%) и у 17 пациентов (77,3%) во II группе. Несмотря на то, что две группы пациентов с диабетом

были малочисленны для статистического анализа, налицо тенденция к уменьшению частоты рестенозов в случае применения стентов с лекарственным покрытием.

Учитывая предельно низкий показатель выживаемости без стенокардии и MACE (31%) в отдаленном периоде во второй группе, можно признать нецелесообразным стентирование стентами без лекарственного покрытия на большом протяжении при наличии длинных стенозов. С другой стороны, применение стентов с СЛП показывает хорошие отдаленные ангиографические и клинические результаты (рестеноз 10,6%, выживаемость без стенокардии и MACE 79,8%), что может быть сравнимо с результатами АКШ. Учитывая проблемы АКШ при наличии длинных поражений (включая дистальное русло), стенты с лекарственным покрытием могут быть реальной альтернативой и методом выбора у этой категории пациентов.

Литература

- De Feyter PJ, van den Brand M, Laarmen G, et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course management and follow-up. *Circulation*; 1991; 83: 927-36.
- Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker J. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: Clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol*; 1992; 19: 926-35.
- Kaul U, Upasani PT, Agarwal R, et al. In-hospital outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty for long lesions and diffuse coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Diagn*, Aug 1995; 35(4): 294-300.
- Di Sciascio G, Patti G, Nasso G, et al. Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease. *Am J Cardiol*, Dec 2000; 86 (11): 1166-70.
- Mayoux G, Cantie P, Mourali S, et al. Implantation of long coronary stents. Immediate and long-term results. *Arch Mal Couer Vaiss*, Jan 2000; 93 (1): 11-8.
- Rodionov AL, Rafaeli YR, Babokin VE. Functioning of aortocoronary bypass grafts depending on the lesion and on the anatomical characteristics of coronary arteries. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45 (3): 181-5. Russian (Родионов А.Л., Рафаэли И.Р., Бабокин В.Е. Функционирование аортокоронарных трансплантатов в зависимости от поражения и анатомических особенностей коронарных артерий. Альманах клинической медицины. 2017; 45 (3): 181-5). doi:10.18786/2072-0505-2017-45-3-181-185
- Sheiban I, Carrieri L, Catuzzo B, et al. Drug-eluting stent: the emerging technique for the prevention of restenosis. *Minerva Cardioangiolog*, Oct 2002; 50 (5): 443-53.
- Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse coronary lesions. *Heart*, Sep 2003; 89 (9): 1009-13.
- Belov UV, Sanay EV. Endarterectomy from coronary arteries for diffuse lesion of coronary vascular bed. *Khirurgiya* 2003; 10: 81-3. Russian (Белов Ю.В., Санай Е.В. Эндартерэктомия из коронарных артерий при диффузном поражении коронарного русла. Хирургия, 2003; 10: 81-3).
- Baev B, Iliev R, Lakimov T, et al. Multiple coronary endarterectomy in patients with diffusile coronary disease. *Ann Thorac Surg*, Sep 2001; 72 (3): 976-7.
- Cherian KM, Ajit M, Sankar NM. The role of endarterectomy and TMR in diffuse coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*, Sep 2001; 72 (3): 976-7.
- Stamou SC, Boyce SW, Cooke RH, et al. One-year outcome after combined coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *Am J Cardiol*, Jun 2002; 89 (12): 1365-8.
- Horvath KA. Results of clinical trials of transmyocardial laser revascularization versus medical management for end-stage coronary disease. *J Clin Laser Med Surg*, Oct 2000; 18 (5): 247-52.
- Shipulin VM, Andreev SL, Sukhodolo IV, et al. Development of transmyocardial laser revascularization in patients with ischemic heart disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 38: 81-9. Russian (Шипулин В.М., Андреев С.Л., Суходоло И.В., и др. Разработка трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Альманах клинической медицины. 2015; 38: 81-9). DOI:10.18786/2072-0505-2015-38-81-89
- Bernheim MW. Transmyocardial laser revascularization. *AANA J*, Jun 2001; 69 (3): 195-7.
- Hayat N, Shafie M, Gumma MK, Khan N. Transmyocardial laser revascularization: is the entisiasm justified? *Clin Cardiol*, Apr 2001; 24 (4): 321-4.
- Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E, et al. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheter-based coronary artery bypass. *Circulation*, May 2001; 103 (21): 2539-43.
- Huwer H, Welter C, Ozbek C, et al. Simultaneous surgical revascularization and angiogenic gene therapy in diffuse coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, Dec 2001; 20 (6): 1128-34.
- Cowley MG, Dorros G, Kelsey SF, et al. Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*; 1984; 53: 12C.
- Sinclair IN, McCabe CH, Sipperly ME, Baim DS. Predictors, therapeutic options, and long-term outcome of abrupt reclosure. *Am J Cardiol*; 1988; 61 (Suppl. G): 61G.
- Detre KM, Holmes DR, Holubrov R, et al. Incidences and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute PTCA-registry. *Circulation*; 1990; 82: 739-48.
- Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation*; 1988; 77: 372-6.
- Simpfendorfer C, Belardi J, Ballamy G, et al. Frequency management, and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*; 1987; 59: 267-77.
- Cavallina C. Clinical, angiographic and procedural factors predicting coronary restenosis after stent implantation: synthesis of the evidence. *Ital Heart J Suppl*, Jul 2001; 2 (7): 719-32.
- Wong P, Lau KW, Lim YL, Oesterle SN. Stent placement for non-STRESS/BENESTENT lesions: a critical review. *Catheter Cardiovasc Interv*, Oct 2000; 51 (2): r223-33.
- Goldberg SL, Loussarian A, De Gregorio G, et al. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*, Mar 2001; 37 (4): pp. 1019-25.
- Degertekin M, Serruys P, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*, Sep 2002; 106 (13): 1610-3.
- Muller R, Bullesfeld L, Gerckens U, Grube E. State of treatment of coronary artery disease by drug releasing stents. *Herz*, Sep 2002; 27 (6): 508-13.
- Serruys PW, Di Mario C. Who was thrombogenic: the stent or the doctor? *Circulation*, Mar 1995; 91(6): 1891-3.
- Tardif JC. The future of intravascular ultrasound in the detection and management of coronary artery disease. *Clin J Cardiol*, Jul 2000; 16 Suppl D: 12D-5D.
- Tanigawa T, Ishiwata S, Yamamoto T, et al. Influence of diabetic mellitus on the initial and long-term outcome of patients treated with coronary stenting. *J Cardiol*, Mar 2002; 39 (3): 133-40.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТРАНСАОРТАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Зубарев Д. Д., Журавлева И. Ю., Караськов А. М.

Цель. Транскатетерное протезирование аортального клапана трансфemorальным доступом является процедурой выбора у пациентов с пороками аортального клапана, имеющих высокий или крайне высокий операционный риск. При невозможности использования трансфemorального подхода применяются альтернативные доступы. Наиболее редко из них используется трансаортальный. Были проанализированы непосредственные результаты применения прямого трансаортального доступа для протезирования аортального клапана.

Материал и методы. В период с 2015 по 2017гг выполнено 11 процедур транскатетерного протезирования аортального клапана с использованием трансаортального доступа. В 10 случаях операция выполнена через правостороннюю переднюю миниторакотомию, в 1 — через министернотомию.

Результаты. 30-дневная летальность составила 9,1%. Конверсий хирургического доступа не было. У одного пациента (9,1%) отмечена умеренная парапротезная регургитация, у остальных парапротезной регургитации не было, либо она была незначительной. Не зафиксировано геморрагических осложнений, нарушений мозгового кровообращения и осложнений, связанных с артериальным доступом. Одному пациенту в связи с полной атриовентрикулярной блокадой имплантирован постоянный кардиостимулятор.

Заключение. Прямой трансаортальный доступ позволяет безопасно и эффективно выполнять транскатетерную имплантацию аортального клапана и может быть альтернативой в случае невозможности использования трансфemorального подхода.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 51–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-51-58>

Ключевые слова: аортальный клапан, аортальный стеноз, транскатетерное протезирование аортального клапана.

ФГБУ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Богачев-Прокофьев А. В. — д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий, Шарифулин Р. М.* — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, Зубарев Д. Д. — врач по рентген-эндоваскулярной диагностике и лечению отделения интервенционной кардиологии, Журавлева И. Ю. — д.м.н., зав. лабораторий биопротезирования, Караськов А. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 ravil-sharifulin@rambler.ru

MHO — международное нормализованное отношение, AKIN — Acute Kidney Injury Network, ROUTE — Registry of the Utilization of the TAO-TAVR approach using the Edwards SAPIEN Valve.

Рукопись получена 28.06.2017

Рецензия получена 24.07.2017

Принята к публикации 31.07.2017

SHORT TERM RESULTS OF TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT WITH TRANSAORTAL APPROACH

Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Zubarev D. D., Zhuravleva I. Yu., Karasikov A. M.

Aim. Transcatheter replacement of the aortic valve with transfemoral approach is the procedure of choice in patients with aortic valve defects and high to very high operational risk. If transfemoral approach is not applicable, alternative approaches implemented. The most rarely used is transaortal approach. The data was analyzed, of the direct transaortal approach for aortic valve replacement.

Material and methods. During the years 2015-2017, 11 procedures performed, of transcatheter aortic valve replacement, with transaortal approach. In 10 cases, the operation was done with the right-sided anterior minithoracotomy, in 1 — with ministernotomy.

Results. Thirty-day mortality was 9,1%. There were no conversions of surgical approach. In one patient (9,1%) there was paraprostheses regurgitation, in the other — no such regurgitation, or non-significant. There were no hemorrhagic complications or complications of the surgery. One patient received permanent pacemaker for developed complete atrioventricular block.

Conclusion. Direct transaortal approach makes it to safely and effectively perform transcatheter implantation of aortic valve and might be an alternative in the cases of impossible transfemoral approach.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 51–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-51-58>

Key words: aortic valve, aortal stenosis, transcatheter aortic valve replacement.

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

В настоящее время в развитых странах пороки аортального клапана являются наиболее часто встречаемыми пороками сердца [1]. При этом, ведущим этиологическим фактором является дегенеративный стеноз аортального клапана у пожилых [1, 2]. Традиционным методом лечения аортальных пороков является протезирование аортального клапана механическими и биологическими протезами. Современный уровень развития кардиохирургии и анестезиологии позволил уменьшить показатели летальности

и периоперационных осложнений до минимальных значений [3]. В России в последние годы отмечается тенденция к увеличению количества хирургических вмешательств при клапанных пороках сердца [4, 5]. Основной прирост количества операций также происходит за счет пороков дегенеративной этиологии у пожилых пациентов, что объясняется тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения.

Старение населения закономерно сопровождается увеличением доли пациентов с тяжелыми

Таблица 1
Дооперационная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол, n (%)	
Мужской	9 (81,8)
Женский	2 (18,2)
Возраст, лет*	75 (68; 77)
Индекс массы тела, кг/м ² *	27,9 [26,0; 29,7]
Гемодинамический вариант аортального порока, n (%)	
Стеноз	10 (90,9)
Недостаточность	1 (9,1)
Средний транспротезный градиент, мм рт.ст.*	53 [46,0; 59,0]
Эффективная площадь отверстия аортального клапана, см ² *	0,82 [0,70; 0,93]
Предшествующие операции, n (%)	
Аортокоронарное шунтирование	3 (27,3)
ЧТКА	8 (72,7)
Пластика аортального клапана	1 (9,1)
Функциональный класс СН (по NYHA), n (%)	
III	7 (63,6)
IV	4 (36,4)
Фракция выброса левого желудочка, n (%)	
≥50%	6 (54,5)
30-50%	1 (9,1)
≤30%	4 (36,4)
Риск операции*	
EuroScore 2	18,3 [14,9; 22,0]
STS score	7,0 [6,1; 7,8]
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Ишемическая болезнь сердца	9 (81,8)
Фибрилляция предсердий	2 (18,2)
Гипертоническая болезнь	10 (90,9)
ХИНК	7 (63,6)
Значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий	4 (36,4)
ОНМК в анамнезе	1 (9,1)
ХОБЛ	3 (27,3)
ХПН	3 (27,3)
Сахарный диабет	4 (36,4)

Примечание: * — данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

коморбидными состояниями, которым стандартная операция протезирования аортального клапана с использованием искусственного кровообращения не может быть выполнена в связи с высоким риском периоперационной летальности и жизнеугрожающих осложнений [6]. По данным литературы, доля таких пациентов может достигать 30%. Для этой категории пациентов была предложена и успешно применяется методика транскатетерной имплантации аортального протеза.

Наиболее часто при транскатетерной имплантации аортального клапана используется трансфеморальный доступ [7]. Тем не менее, существует категория пациентов, которым по тем или иным причинам

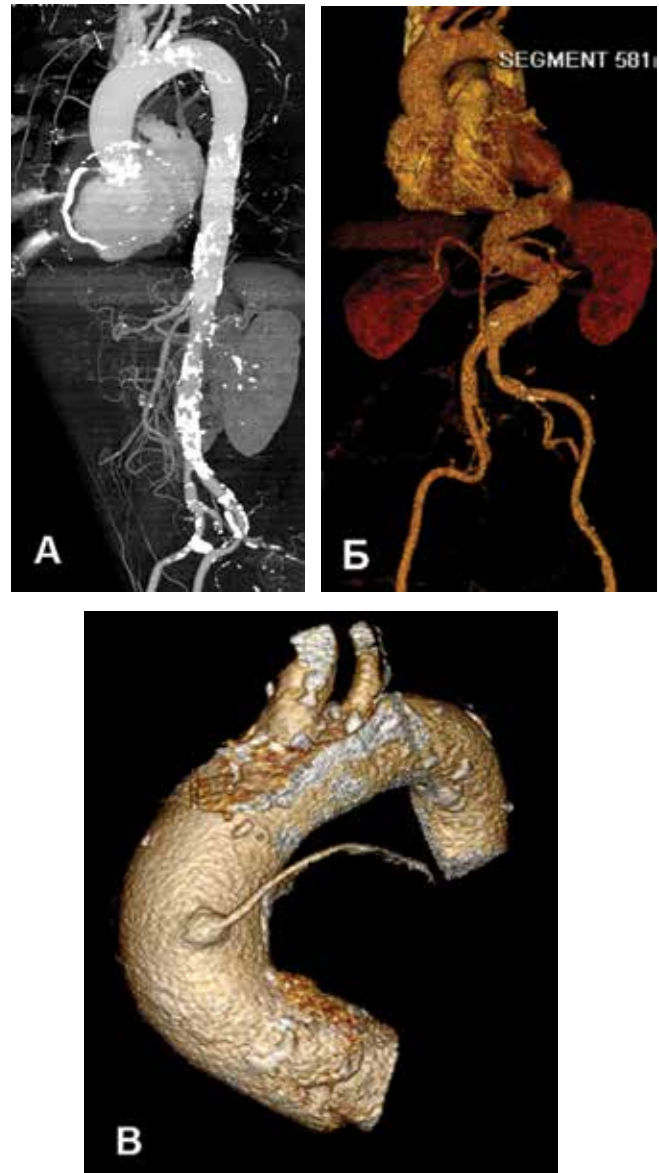


Рис. 1. А — кальциноз аорты и ее ветвей, стенозы илео-феморального сегмента; Б — извитость брюшной аорты; В — горизонтально расположенная восходящая аорта.

выполнить операцию трансфеморальным доступом невозможно: малый диаметр, атеросклеротическое поражение, извитость бедренных сосудов, выраженная ангуляция восходящего отдела аорты. В связи с этим, были предложены альтернативные артериальные доступы — транспикальный, трансаксиллярный и трансаортальный. В данной работе проанализирован первый опыт применения прямого трансаортального доступа для протезирования аортального клапана в клинике нашего Центра.

Материал и методы

В период с октября 2015г по май 2017г в клинике нашего Центра выполнено 11 процедур транскатетер-

Таблица 2

Интраоперационные данные

Показатель	Значение
Продолжительность операции, мин*	200,0 [180; 230]
Продолжительность флюороскопии, мин*	24,0 [21,3; 33,0]
Количество контраста, мл*	250,0 [170,0; 300,0]
Доступ, n (%)	
Правосторонняя миниторакотомия	10 (90,9)
Министернотомия	1 (9,1)
Конверсия доступа, n (%)	0
Размер протеза, n (%)	
29 мм	5 (45,5)
31 мм	6 (54,5)
Преддилатация, n (%)	7 (63,6)
Постдилатация, n (%)	6 (54,5)
Сопутствующие вмешательства, n (%)	
ЧТКА	2 (18,2)

Примечание: * — данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

Сокращение: ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

ного протезирования аортального клапана с использованием трансаортального доступа. Был проведен анализ непосредственных результатов операций. Показания к хирургическому лечению порока аортального клапана определялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1]. Общая характеристика больных отражена в таблице 1.

Следует отметить, что у одного пациента показанием к хирургическому лечению была выраженная аортальная недостаточность после ранее выполненной пластики аортального клапана створками из ксеноперикарда. Все пациенты имели высокий и крайне высокий хирургический риск. В большинстве случаев показанием к трансаортальному доступу был неадекватный периферический сосудистый доступ вследствие атеросклеротического поражения (6 пациентов) и выраженной извитости илео-фemorального сегмента (1 пациент), у 4 пациентов была значительная ангуляция (горизонтальное расположение) восходящего отдела аорты (рис. 1).

Хирургические технологии. Операции выполнялись в гибридной операционной при участии мультидисциплинарной команды — кардиохирурга, интервенционного кардиолога и анестезиолога. Во всех случаях использовалась комбинированная общая анестезия. Выбор хирургического доступа осуществлялся по результатам компьютерной томографии. Если аорта была расположена ближе к срединной линии, выполняли мини-Ј стернотомию по третьему межреберью (1 пациент), при правостороннем смещении аорты (если 50% и более восходящей аорты выходили за пределы правого края грудины), а также при наличии в анамнезе операции через срединную стернотомию отдавали предпочтение правосторонней передней миниторакотомии во втором межреберье (10

Таблица 3

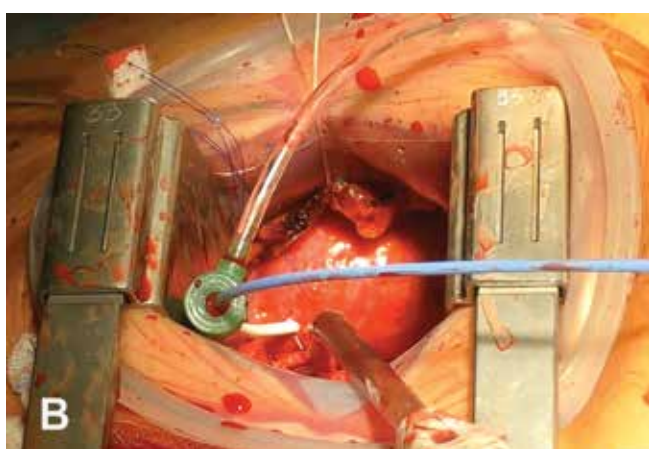
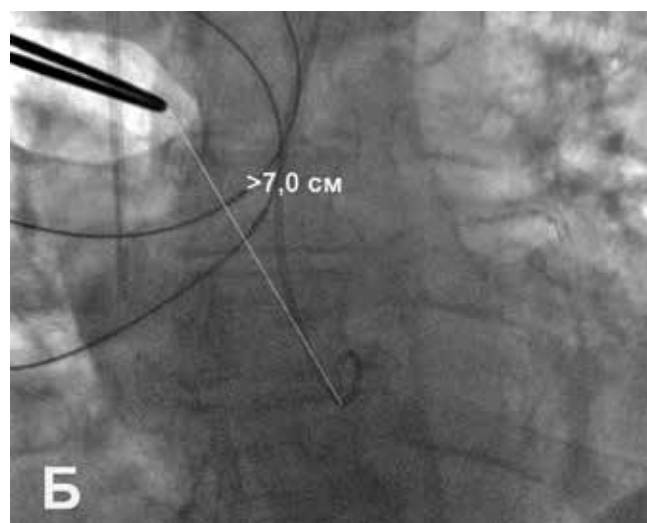
Результаты

Показатель	Значение
ИВЛ, часы*	5,0 [3,0; 7,0]
Инотропная поддержка, часы*	0
Нахождение в палате реанимации, сутки*	1,0 [1,0; 2,0]
Длительность нахождения в стационаре после операции, сутки*	9,5 [8,0; 12,0]
Успех процедуры [†] , n (%)	9 (81,8)
Летальность	1 (9,1)
Имплантация второго протеза	0
Средний транспротезный градиент ≥ 20 мм рт.ст.	0
Парапротезная/транспротезная регургитация ≥ 2 степени	1 (9,1)
Ранняя безопасность (30 суток) [†] , n (%)	10 (90,9)
Летальность от всех причин	1 (9,1)
ОНМК	0
Жизнеугрожающие кровотечения	0
Острая почечная недостаточность 2 или 3 стадии (AKIN)	0
Обструкция коронарных артерий	0
Большие сосудистые осложнения	0
Дисфункция протеза, потребовавшая повторных процедур	0
Парапротезная регургитация на момент выписки, n (%)	
Нет	5 (45,5)
0-1 степень	1 (9,1)
1 степень	3 (27,3)
2 степень	1 (9,1)
Полная атриовентрикулярная блокада, n (%)	1 (9,1)
Инфаркт миокарда, n (%)	0
Осложнения со стороны сосудистого доступа, n (%)	0
Плеврит, плевральные пункции, n (%)	2 (18,2)
Фибрилляция предсердий (впервые возникшая), n (%)	2 (18,2)

Примечания: * — данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля), [†] — согласно критериям Valve Academic Research Consortium — 2.

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

пациентов, рис. 2 А). Через радиальный доступ справа в некоронарный синус проводился катетер Pigtail. Через правую внутреннюю яремную вену в области верхушки правого желудочка устанавливался электрод для сверхчастой электрокардиостимуляции. После вскрытия полости перикарда выбирали некальцинированный участок восходящей аорты. С помощью флюороскопии измеряли расстояние между предполагаемым местом пункции аорты и фиброзным кольцом аортального клапана (рис. 2 Б). Минимально допустимым расстоянием считали 70 мм. После этого на подходящий участок аорты накладывали два кисетных шва монофиламентной нитью 3/0 на встречных фетровых прокладках. По методике Сельдингера под контролем флюороскопии выполнялась пункция аорты, устанавливался интродьюсер 10 Fr (Terumo, Бельгия) (рис. 2 В). Отверстие аортального клапана “проходили” гидрофильным проводником ZIPwire 0,035 in $\times$ 180 cm (Boston Scientific, США), используя ангиографический катетер Optitorque AL16



Fr (Terumo, Бельгия). Следующим этапом по катетеру в полость левого желудочка проводился диагностический проводник Emerald 0,035 in×260 cm (Cordis, США) и по нему — ангиографический катетер Pigtail Optitorque 6 Fr (Terumo, Бельгия) с последующим

заведением супержесткого проводника Amplatz Super-stiff 0,035 in×260 cm (Boston Scientific, США). Далее вместо интродьюсера 10 Fr в восходящий отдел аорты устанавливали интродьюсер 18 Fr (Cook, США) (рис. 2 Г). В случае выраженного кальциноза аорталь-

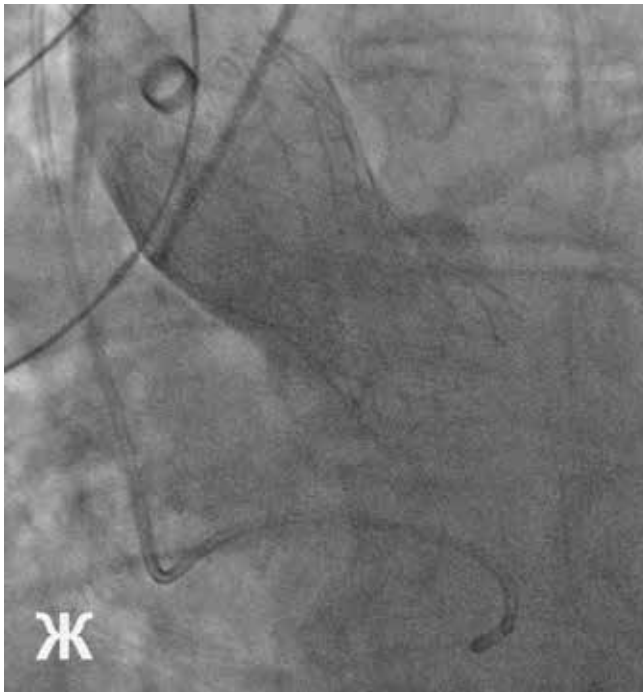
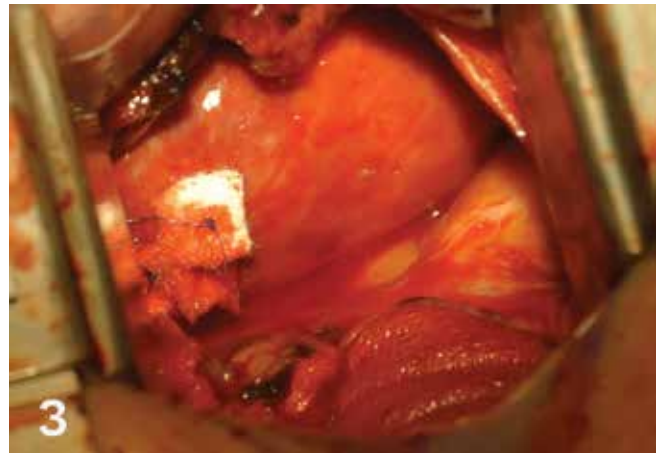


Рис. 2. Этапы операции: **А** — правосторонняя передняя миниторакотомия во 2 межреберье; **Б** — определение расстояния между предполагаемым местом пункции и фиброзным кольцом; **В** — установка в восходящий отдел аорты интродьюсера 10 Fr; **Г** — установка интродьюсера 18 Fr; **Д** — преддилатация аортального клапана баллонным катетером; **Е** — имплантация протеза Medtronic CoreValve; **Ж** — отсутствие регургитации по данным контрольной аортографии; **З** — удаление интродьюсера, завязывание кисетных швов; **И** — окончательный вид операции.



ного клапана выполняли преддилатацию аортального клапана с помощью баллона Nucleus (NuMED, США) при навязывании ритма 180 уд./мин (рис. 2 Д). Затем проводили доставочное устройство с монтированным клапаном расчетного диаметра и осуществляли его имплантацию (рис. 2 Е, Ж). Во всех случаях использовался протез Medtronic CoreValve (Medtronic Inc., США). С помощью аортографии и чреспищеводной эхокардиографии (Philips ie33; Philips Healthcare, США) оценивали наличие транспротезной и парапротезной регургитации. В случае наличия умеренной и более выраженной регургитации осуществляли постдилатацию клапана. После удаления интродьюсера завязывались кисетные швы (рис. 2 З). Ушивание операционного доступа выполнялось по стандартной методике (рис. 2 И).

Учитывая риск отсроченного развития нарушений проводимости, временную кардиостимуляцию в режиме “по требованию” оставляли в течение 5 суток с использованием эндокардиального электрода, установленного во время операции. В послеоперационном периоде пациентам назначалась двойная дезагрегантная терапия: клопидогрел 75 мг на 6 месяцев и ацетилсалициловая кислота 75-100 мг

постоянно. В случае наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений (выраженная систолическая дисфункция левого желудочка, фибрилляция предсердий и др.) назначали варфарин под контролем МНО и ацетилсалициловую кислоту.

Оценка результатов. У всех пациентов проанализированы результаты в период до 30 суток с момента операции. Были использованы критерии оценки ранних результатов транскатетерного протезирования аортального клапана, представленные в рекомендациях Valve Academic Research Consortium — 2 [8]. Под успешностью процедуры понимали отсутствие периоперационной летальности (в течение ≤ 72 часов после операции), имплантацию одного протеза в правильную анатомическую позицию, отсутствие пациент-протез несоответствия, средний транспротезный градиент менее 20 мм рт.ст., отсутствие умеренной и более выраженной протезной регургитации. Комбинированный показатель ранней безопасности процедуры включал следующие осложнения в первые 30 суток после операции: летальность от всех причин, все нарушения мозгового кровообращения, жизнеугрожающие кровоте-

чения, острую почечную недостаточность 2 и 3 стадии по классификации AKIN, обструкцию коронарных артерий, клапан-обусловленные осложнения, потребовавшие повторное вмешательство, большие сосудистые осложнения (диссекции, разрывы аорты и фиброзного кольца, перфорации левого желудочка и др.).

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0. Результаты для количественных признаков представлены как медиана (25-й; 75-й процентиля), для качественных признаков в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение параметров при повторных измерениях выполнено с помощью парного теста Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех случаях процедура транскатетерной имплантации аортального клапана была технически успешной. Конверсий операционного доступа не было. Интраоперационные данные представлены в таблице 2.

Тридцатидневная летальность составила 9,1% (1 пациент). Смерть наступила внезапно на 2-е сутки после операции на фоне неосложненного течения послеоперационного периода. По данным аутопсии, причиной летального исхода стала острая тромбоэмболия легочной артерии. На момент выписки у всех пациентов транспротезная регургитация не превышала 1 степень. У 4 пациентов регистрировалась незначительная парапротезная регургитация, у одного — умеренная, что было связано с выраженным кальцинозом фиброзного кольца аортального клапана. В остальных случаях парапротезной регургитации не было. При выписке отмечено статистически значимое уменьшение среднего трансортального градиента (8,0 [5,6; 10,0] мм рт.ст., $p=0,003$) и увеличение эффективной площади отверстия аортального клапана (1,8 [1,7; 2,0] см^2 , $p=0,002$) в сравнении с предоперационными данными. Не зафиксировано случаев пациент-протез несоответствия. Одному пациенту в связи с развитием полной атриовентрикулярной блокады имплантирован постоянный кардиостимулятор. Не зафиксировано случаев геморрагических осложнений, нарушений мозгового кровообращения, осложнений, связанных с артериальным доступом. Особенности течения послеоперационного периода представлены в таблице 3.

Обсуждение

Транскатетерная имплантация аортального клапана, предложенная А. Cribier и коллегами в 2002г, на сегодняшний день является процедурой выбора у пациентов с пороками аортального клапана, имею-

щих высокий или крайне высокий операционный риск [9]. Наиболее часто используемым доступом при транскатетерном протезировании аортального клапана в Европе и Америке является трансфеморальный [7]. Однако у определенной категории пациентов данный артериальный доступ не может быть использован вследствие стенозирующего атеросклероза, выраженной извитости и малого диаметра подвздошных и бедренных сосудов. Были предложены альтернативные артериальные доступы, наиболее часто из них используется трансапикальный подход. Современные рекомендации не регламентируют выбор доступа при транскатетерном протезировании аортального клапана [9], зачастую он определяется предпочтениями хирурга, а результаты во многом зависят от опыта хирурга.

Преимуществами трансапикального подхода являются высокая точность и контролируемость процесса имплантации, что обусловлено близостью доступа к аортальному клапану. Серьезным недостатком методики является травма стенки левого желудочка. В исследовании Biere L, et al. (2014) с помощью магнитной резонансной томографии было продемонстрировано, что через 3 месяца после трансапикальной имплантации аортального протеза наблюдается гипокинез верхушечных сегментов, обусловленный доступом [10]. Bleiziffer S, et al. (2011) выявили, что примерно у 30% пациентов через 1 год после операции сохраняются зоны гипокинеза, которые в 7-13% случаев приводят к снижению общей сократительной функции левого желудочка [11]. У пациентов, исходно имеющих скомпрометированную функцию левого желудочка, это может иметь важное клиническое значение, поэтому ряд авторов рекомендуют отказаться от использования методики у данной категории пациентов [12]. Кроме того, в литературе описана относительно высокая частота кровотечений (2-10%), случаи формирования ложных аневризм верхушки левого желудочка (3-7%), повреждения подклапанного аппарата митрального клапана [7, 11]. По мнению большинства авторов, доступ через верхушку левого желудочка нежелателен у возрастных пациентов с дистрофическими изменениями миокарда в связи высоким риском возникновения вышеупомянутых осложнений [11]. Кроме того, в ряде исследований выявлено негативное влияние трансапикального доступа на отдаленную выживаемость [11, 13]. С другой стороны, в центрах с большим опытом выполнения трансапикальной имплантации аортального клапана результаты методики сопоставимы с трансфеморальным подходом [12].

Еще одним альтернативным методом является транскатетерная имплантация аортального клапана через аксиллярный доступ. Недостатки методики связаны с трудностью выделения левой подключич-

ной артерии, а также ее относительно малым диаметром (у значимой доли пациентов диаметр составляет менее 6 мм), который в ряде случаев делает невозможным установку интродьюсера 18 Fr.

В 2010г впервые был предложен трансаортальный доступ (Latsios G, et al, 2010). В европейском мультицентровом регистре ROUTE, в который было включено около 300 пациентов, трансаортальная методика имплантации аортального клапана продемонстрировала высокую безопасность и эффективность [14]. По данным ряда исследований, 30-дневная летальность, частота кровотечений, нарушений мозгового кровообращения, осложнений со стороны сосудистого доступа, имплантации постоянного кардиостимулятора, парапротезной регургитации после трансаортального доступа сопоставима с таковыми при трансапикальном и трансфеморальном доступе [7, 15-17]. Преимущество трансаортального доступа в сравнении с трансфеморальным заключается в том, что расстояние от точки сосудистого доступа до фиброзного кольца аортального клапана не превышает 10 см, что делает процедуру доставки и позиционирования протеза более простой и контролируемой. Это особенно актуально в ситуациях, когда существует высокий риск дислокации протеза в процессе имплантации: при горизонтальном расположении восходящей аорты, при использовании протезов большого диаметра и в случаях, когда диаметр фиброзного кольца находится на верхней границе допустимого значения [12]. По мнению ряда авторов, прецизионная имплантация протеза при использовании трансаортального доступа может позволить снизить частоту парапротезных фистул и полных атрио-вентрикулярных блокад [15]. Еще одним потенциальным преимуществом транскатетерного протезирования аортального клапана через аортальный доступ является отсутствие манипуляций на дуге аорты и ее ветвях, что может благоприятно сказаться на снижении частоты инсультов [12].

Немаловажное достоинство трансаортального доступа — привычность мануальных навыков для кардиохирургов. Пункция восходящего отдела аорты — безопасная, рутинная манипуляция в повседневной практике кардиохирургических клиник, в отличие от трансапикального доступа. Другим преимуществом трансаортального доступа является возможность выполнения сопутствующих вмешательств, таких как коронарное шунтирование на работающем сердце, в случае использования стандартной срединной стернотомии [12].

Прямая трансаортальная имплантация аортального клапана может быть выполнена через мини-

стернотомный и правосторонний передний миниторакотомный доступы. По данным литературы, наиболее часто используется мини-*J* стернотомия. Так, в мультицентровом регистре ROUTE 96% операций трансаортального протезирования аортального клапана выполнено через министернотомный доступ, и только 4% — через миниторакотомный [14]. Большую популярность министернотомии авторы объясняют следующим: менее выраженным болевым синдромом, меньшей частотой плевритов, дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде в сравнении с миниторакотомным доступом [7, 15]. Хроническая обструктивная болезнь легких является одним из предикторов неблагоприятного исхода при транскатетерном протезировании аортального клапана. Поэтому, по мнению ряда авторов, у пациентов с исходно нарушенной функцией внешнего дыхания следует отдать предпочтение министернотомии [7]. Кроме того, министернотомия привлекательна в плане возможности ее быстрой конверсии в полную стернотомию в случае возникновения интраоперационных осложнений и необходимости подключения искусственного кровообращения. С другой стороны, у пациентов, ранее перенесших кардиохирургическую операцию, особенно, аортокоронарное шунтирование, правосторонний миниторакотомный доступ более предпочтителен [7].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что протезирование аортального клапана через аортальный доступ является эффективным и безопасным методом коррекции пороков аортального клапана у пациентов высокого и крайне высокого операционного риска. В большинстве случаев мы использовали правостороннюю миниторакотомию, в том числе у 3 пациентов после аортокоронарного шунтирования. Данный доступ позволяет осуществлять надежный контроль на всех этапах транскатетерной имплантации аортального клапана. Мы не наблюдали осложнения, связанные с доступом. Анализ непосредственных результатов позволяет рекомендовать трансаортальный доступ в качестве альтернативы трансфеморальному.

Заключение

Прямой трансаортальный доступ позволяет безопасно и эффективно выполнять транскатетерную имплантацию аортального клапана и может быть альтернативой в случае невозможности использования трансфеморального подхода.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

Литература

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42 (4): 1–44. <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezs455>.
- Kretov EI, Kozyr KV, Tarkova AR, et al. Transcatheter implantation of a new prototype of self-expanding aortic valve prosthesis: first experience. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2016; 20 (4): 83–7. Russian (Кретов Е.И., Козырь К.В., Таркова А.Р. и др. Первый опыт транскатетерной имплантации прототипа нового самораскрывающегося протеза аортального клапана в эксперименте. Патология кровообращения и кардиохирургия 2016; 20 (4): 83–7). <http://journalmeshalkin.ru/index.php/heartjournal/article/view/377/367>.
- Babokin V, Shipulin V, Batalov R, et al. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146 (5): 1133–8. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-5223\(12\)01084-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-5223(12)01084-7).
- Bockeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery — 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M.: A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2016. p. 208. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. с. 208).
- Trofimov NA, Medvedev AP, Babokin VE, et al. Efficacy of surgical treatment of mitral insufficiency with atrial fibrillation of non-ischemic etiology. *Meditsinskiy Almanakh* 2014; 5 (35): 165–9. Russian (Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е. и др. Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности с фибрилляцией предсердий неишемической этиологии. Медицинский альманах 2014; 5 (35): 165–9).
- Imaev TE, Komlev AE, Saidova MA, et al. 5-year experience with transcatheter aortic bioprosthetic valve implantation in Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Consilium Medicum* 2015; 17 (10): 67–72. Russian (Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Саидова М.А. и др. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. *Consilium Medicum* 2015; 17 (10): 67–72. http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/226876/226873/?sphrase_id=194790).
- O'Sullivan KE, Hurley ET, Segurado R, et al. Transaortic TAVI is a valid alternative to transapical approach. *J Card Surg* 2015; 30 (5): 381–90. <http://dx.doi.org/10.1111/jocs.12527>.
- Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145 (1): 6–23. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-5223\(12\)01113-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-5223(12)01113-0).
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (22): 57–185. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097\(14\)01279-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097(14)01279-0).
- Biere L, Pinaud F, Delépine S, et al. CMR assessment after a transapical-transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Radiol* 2014; 83 (2): 303–8. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720-048X\(13\)00597-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720-048X(13)00597-4).
- Bleiziffer S, Piazza N, Mazzitelli D, et al. Apical-access-related complications associated with trans-catheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40 (2): 469–74. <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2010.11.076>.
- Dahle G, Rein KA. Direct aorta ascending approach in transcatheter aortic valve implantation. *Innovations (Phila)* 2014; 9 (1): 1–9. <http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24553056>.
- Lardizabal JA, Macon CJ, O'Neill BP, et al. Long-term outcomes associated with the transaortic approach to transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85 (7): 1226–30. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.25785>.
- Bapat V, Frank D, Cocchieri R, et al. Transcatheter aortic valve replacement using transaortic access: experience from the multicenter, multinational, prospective ROUTE Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9 (17): 1815–22. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936-8798\(16\)30953-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936-8798(16)30953-0).
- Amrane H, Porta F, van Boven AJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation using a direct aortic approach: a single-centre Heart Team experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19 (5): 777–81. <https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1093/icvts/ivu247>.
- Petzina R, Lutter G, Wolf C, et al. Transaortic transcatheter aortic valve implantation: experience from the Kiel study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24 (1): 55–62. <https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1093/icvts/ivw277>.
- Thourani VH, Jensen HA, Babaliaros V, et al. Transapical and transaortic transcatheter aortic valve replacement in the United States. *Ann Thorac Surg* 2015; 100 (5): 1718–26. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003-4975\(15\)00831-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003-4975(15)00831-0).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ И ГАЗООБМЕНА В ОЦЕНКЕ РИСКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Логинова И. Ю., Каменская О. В., Чернявский А. М., Новикова Н. В., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.

Цель. Оценить прогностическую значимость диффузионной способности легких и эффективности легочного газообмена в оценке риска периоперационных и ранних послеоперационных осложнений у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ).

Материал и методы. В исследование включены 131 пациент с ХТЛГ, перенесший тромбэндартеректомию из ветвей легочной артерии. До хирургического вмешательства помимо стандартного предоперационного обследования всем пациентам проведены бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких и эффективности легочной вентиляции. Проанализирована взаимосвязь параметров легочных функциональных тестов с результатами хирургического лечения пациентов с ХТЛГ.

Результаты. Пациенты с ХТЛГ характеризуются низким уровнем диффузионной способности легких и эффективности легочной вентиляции. Среди параметров легочных функциональных тестов диффузионная способность легких обладает наибольшей прогностической значимостью в оценке риска хирургического лечения ХТЛГ. Показана взаимосвязь диффузионной способности легких с риском развития дыхательной недостаточности (ОШ 0,94 (0,91-0,99), $p=0,004$), сердечной недостаточности (ОШ 0,93 (0,87-1,00), $p=0,023$), смертности в раннем послеоперационном периоде (ОШ 0,95 (0,89-0,99), $p=0,034$) и летальности в отдаленном периоде (ОШ 0,94 (0,79-0,99), $p=0,030$). Эффективность легочной вентиляции показала значимую взаимосвязь только с развитием дыхательной недостаточности (ОШ 0,91 (0,82-1,00), $p=0,038$).

Заключение. Снижение диффузионной способности легких до 45% от должного уровня и ниже значимо повышает риск развития дыхательной и сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, риска госпитальной летальности и летальности в течение одного года после тромбэндартеректомии из ветвей легочной артерии.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 59–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-59-64>

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, диффузионная способность легких, легочные функциональные тесты.

ФГБУ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Логинова И. Ю.* — к.б.н., с.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, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Новикова Н. В. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, Караськов А. М. — д.м.н., академик РАН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

i_loginova@meshalkin.ru

NYHA — New York Heart Association, ВГО — внутригрудной объем, ДСЛ — диффузионная способность легких, ДСЛ/АО — диффузионная способность легких на единицу альвеолярного объема, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, КИО₂ — коэффициента использования кислорода, МОД — минутный объем дыхания, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОШ — отношения шансов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Рукопись получена 03.04.2017

Рецензия получена 26.04.2017

Принята к публикации 11.05.2017

PULMONARY VENTILATION AND GAS EXCHANGE EFFICIENCY IN RISK ASSESSMENT FOR CHRONIC POSTTHROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V., Chernyavsky A. M., Novikova N. V., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M..

Aim. To evaluate prognostic significance of diffusion capacity of the lungs and efficacy of pulmonary gas exchange in risk assessment of perioperational and early postoperational complications in patients with chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension (CPH).

Material and methods. Totally, 131 patient included, with CPH, who had undergone thrombo-endarterectomy from the branches of pulmonary artery. Before the surgery, together with standard investigation, the following methods were applied: body pletismography, lung diffusion capacity assessment, ventilation efficiency assessment. The relation was analyzed, of the parameters of pulmonary functional tests with the results of surgical treatment of CPH patients.

Results. CPH patients present with a low level of pulmonary diffusion capacity and ventilation efficiency. Among the parameters of pulmonary functional tests, diffusion ability of the lungs shows the highest prediction significance in surgical risk assessment for CPH treatment. The relation found, for diffusion ability of the lungs and risk of respiratory failure (OR 0,94 (0,91-0,99), $p=0,004$), heart failure (OR 0,93 (0,87-1,00), $p=0,023$), short term post-operaton mortality (OR 0,95 (0,89-0,99),

$p=0,034$) and long-term mortality (OR 0,94 (0,79-0,99), $p=0,030$). Efficacy of pulmonary ventilation showed significant relation only with the development of respiratory failure (OR 0,91 (0,82-1,00), $p=0,038$).

Conclusion. Decline of pulmonary diffusion ability to 45% and lower from expected level increases the risk of respiratory and heart failure development in early post-operation period, as the risk of in-hospital death and mortality throughout 1 year follow-up after thrombo-endarterectomy from the branches of pulmonary artery.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 59–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-59-64>

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diffusion ability of the lungs, lung function tests.

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

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) — заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Своевременная диагностика ХТЛГ часто представляет значительные трудности в связи с неспецифичностью клинической симптоматики и недостаточной информированностью врачей общей практики, кардиологов и пульмонологов о данном заболевании [3–5]. Лечение, при этом, в лучшем случае оказывается паллиативным.

Тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии признана одним из эффективных методов лечения ХТЛГ с хорошим долгосрочным результатом [1, 6]. Трехлетняя выживаемость пациентов после хирургического лечения, по данным ведущих медицинских центров составляет от 76 до 91% [2]. Тем не менее, хирургическое лечение ХТЛГ относится к операции высокого риска осложнений со стороны дыхательной системы [1]. Помимо неспецифических осложнений кардиохирургических вмешательств, таких как ателектаз легких, экссудативный перикардит, дисфункция диафрагмального нерва, для хирургического лечения ХТЛГ характерны осложнения в виде реперфузионного синдрома легких и резидуальной легочной гипертензии. Данные осложнения имеют высокий риск неблагоприятного исхода [1], а сопутствующая патология дыхательной системы может еще более усугублять результаты хирургического вмешательства при любой сердечно-сосудистой патологии [7, 8].

В настоящее время продолжают поиски высокоинформативных параметров, указывающих на пери- и послеоперационный прогноз хирургического лечения ХТЛГ. Большое внимание уделяется изучению респираторной функции пациентов, включая оценку диффузионной способности легких и эффективности легочной вентиляции. Целью данного исследования явилось изучение прогностической значимости параметров диффузионной способности легких и эффективности легочной вентиляции в оценке риска периоперационных и ранних послеоперационных осложнений у пациентов с ХТЛГ.

Материал и методы

В исследование включены 131 пациент с ХТЛГ, которые поступили в ФГБУ “Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина” для оперативного лечения в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Данное когортное проспективное исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов до включения в исследование получено добровольное информированное согласие. Критерии исключения: острая форма тромбоэмболии легочной артерии, острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, гемодинамически значимое поражение

коронарных или периферических артерий, острые или хронические в стадии обострения респираторные заболевания, саркоидоз легких, сахарный диабет.

Верификация диагноза ХТЛГ, оценка объема поражения легочного русла, состояния легочной перфузии проходили при проведении ангиопульмонографии и мультиспиральной компьютерной ангиографии. Оценивали уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), сопротивление сосудов малого круга кровообращения (дин*с*см⁻⁵).

Легочные функциональные тесты включали в себя бодиплетизмографию, оценку диффузионной способности легких методом “Одиночный вдох” (MasterScreen Body (Jaeger, Германия)) и оценку эффективности легочной вентиляции (Oxuscon Pro (Jaeger, Германия)). Измерения проводили за сутки до предполагаемого хирургического вмешательства. Обследование и оценку результатов проводили в соответствии с критериями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [9, 10]. В анализ включены следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л), остаточный объем легких (ООЛ, л), общая емкость легких (ОЕЛ, л), внутригрудной объем (ВГО, л), минутный объем дыхания (МОД, л/мин), диффузионная способность легких (ДСЛ, ммоль/л/кПа), диффузионная способность легких на единицу альвеолярного объема (ДСЛ/АО, ммоль/кПа). Все параметры приведены в абсолютных значениях и в виде отношения к должным величинам. Эффективность легочной вентиляции определяли с помощью коэффициента использования кислорода (КИО₂, мл/л), который рассчитывается как отношение потребления кислорода в минуту к минутному объему дыхания. Паттерн внешнего дыхания (обструктивный, рестриктивный или смешанный) определялся как обструктивный при соотношении ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70; рестриктивный — в случае комбинации ОФВ₁/ФЖЕЛ ≥0,70 и ФЖЕЛ <80% от должной величины; смешанным считался паттерн при ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70, ОФВ₁ <80% и ФЖЕЛ <80% должной величины [10].

При проведении пульсоксиметрии оценивали артериальную оксигенацию (%).

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в условиях глубокой гипотермии (18° С) и циркуляторного ареста. Анализировали длительность искусственного кровообращения и циркуляторного ареста, длительность искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в палате реанимации, длительность госпитализации, ранние послеоперационные осложнения, госпитальную летальность и годовую летальность.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с ХТЛГ

Параметр	Значение для общей группы (n=131)
Пол	
мужской, n (%)	78 (60%)
женский, n (%)	53 (40%)
Возраст, годы	51 (42-58)
Индекс массы тела, кг/м ²	28 (24-32)
Длительность заболевания, годы	2,0 (1,3-3,4)
Генетически подтвержденная тромбофилия, n (%)	60 (46%)
Тромбофлебит нижних конечностей, n (%)	87 (66%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (12%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (4,6%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (1,5%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (3%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	43 (33%)
Курильщики, n (%)	39 (30%)
Сахарный диабет, n (%)	2 (1,5%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA), n (%)	II 16 (12%)
	III 102 (78%)
	IV 13 (10%)
Фракция выброса левого желудочка, %	67 (61-72)
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	77 (59-93)
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,5 (3,0-4,0)
Соппротивление сосудов малого круга кровообращения, дин*с*см ⁻⁵	720 (450-1142)
Артериальная оксигенация, %	94 (92-96)

Сокращения: ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, NYHA — New York Heart Association.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_{25}-Q_{75})$), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Препредикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. Чувствительность и специфичность изучаемой модели, пороговое значение предикторов неблагоприятного исхода оценивали с помощью ROC-анализа. Значение $p < 0,05$ для всех видов анализа считали статистически значимым.

Результаты

В исследуемую группу вошли 78 мужчин и 53 женщины в возрасте 51 (42-58) год. Исходная характеристика пациентов, включая наличие сопутствующей патологии, и результаты ангиопульмонографии представлены в таблице 1.

Таблица 2

Результаты функциональных легочных тестов у пациентов с ХТЛГ

Параметр	Значение для общей группы (n=131)	
	Абсолютное значение	% от должной величины
ЖЕЛ, л	3,2 (2,7-4,2)	86 (76-97)
ФЖЕЛ, л	3,2 (2,6-3,9)	87 (76-98)
ОФВ ₁ , л	2,4 (1,9-3,1)	82 (70-94)
ООЛ, л	2,9 (2,4-3,8)	152 (124-179)
ОЕЛ, л	6,3 (5,3-7,6)	105 (96-122)
ВГО, л	3,2 (2,7-4,0)	107 (91-126)
МОД, л/мин	15,5 (11,8-18,8)	128 (104-169)
ДСЛ, ммоль/л/кПа	5,3 (4,3-6,2)	59 (49-68)
ДСЛ/АО, ммоль/кПа	1,1 (0,9-1,3)	72 (62-83)
КИО ₂ , мл/л	21 (19-24)	-

Сокращения: ВГО — внутригрудной объем, ДСЛ — диффузионная способность легких, ДСЛ/АО — диффузионная способность легких на единицу альвеолярного объема, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, КИО₂ — коэффициент использования кислорода, МОД — минутный объем дыхания, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Как видно из таблицы, изучаемая группа пациентов характеризовалась высокой легочной гипертензией. Тромбоэмболическое поражение легочного русла в 24% случаев носило сегментарный характер, в 76% — были поражены долевые ветви легочной артерии.

По результатам функциональных легочных тестов (табл. 2) пациенты с ХТЛГ характеризовались умеренной гипервентиляцией и умеренным увеличением ООЛ. Снижение диффузионной способности легких на фоне нормальных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ свидетельствует о преимущественно внелегочном характере нарушений. Результатом перфузионно-вентиляционных нарушений явилось снижение эффективности легочной вентиляции (КИО₂ составил 21 (19-24) мл/л при норме 35-40 мл/л).

Несмотря на то, что в среднем уровни ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ соответствовали норме, у 57 (43%) обследованных пациентов с ХТЛГ были выявлены случаи патологического респираторного паттерна. Обструктивный тип нарушений был отмечен у 22 пациентов, смешанный тип — у 37 пациентов. При этом верифицированный диагноз хронической обструктивной болезни легких имели только 43 (33%) пациентов. Случаев нарушений функции внешнего дыхания по рестриктивному типу у пациентов с ХТЛГ не было выявлено.

Тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии у всех пациентов с ХТЛГ выполнена с применением искусственного кровообращения, в условиях глубокой гипотермии и циркуляторного ареста. Циркуляторный арест выполнялся в два этапа в среднем

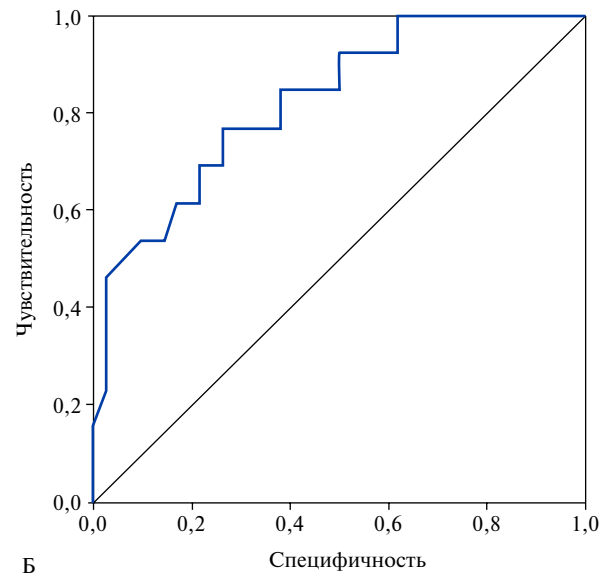
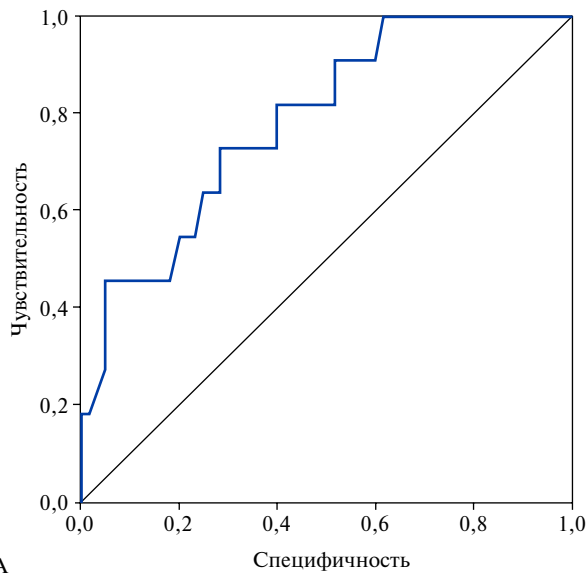


Рис. 1 (А, Б). ROC-кривая чувствительности и специфичности влияния диффузионной способности легких на раннюю послеоперационную (А) и годовую (Б) летальность после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Площадь под ROC-кривой 0,78 (0,65-0,92), $p=0,003$ и 0,83 (0,69-0,95), $p=0,001$, соответственно.

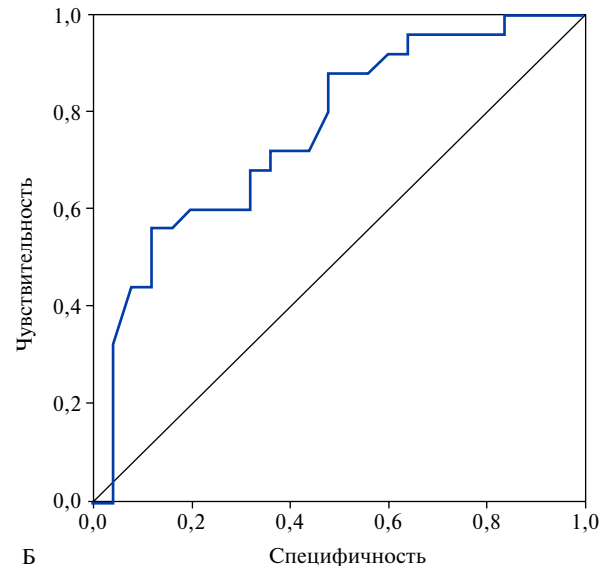
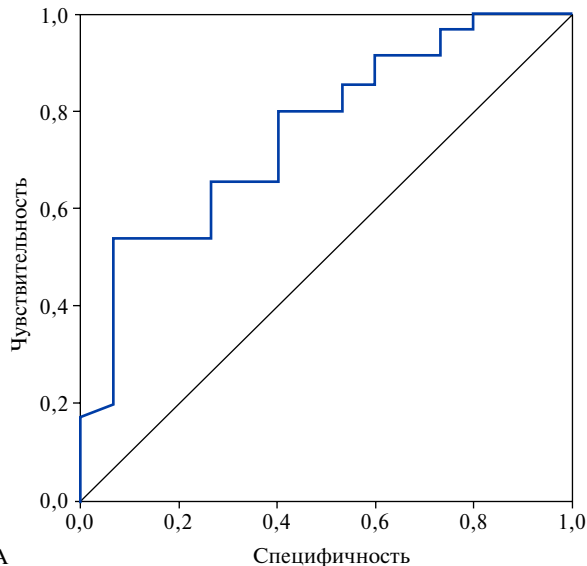


Рис. 2 (А, Б). ROC-кривая чувствительности и специфичности влияния диффузионной способности легких на развитие дыхательной недостаточности (А) и сердечной недостаточности (Б) в раннем послеоперационном периоде после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Площадь под ROC-кривой 0,76 (0,62-0,90), $p=0,004$ и 0,76 (0,63-0,89), $p=0,002$, соответственно.

до 20 минут с периодом реперфузии. Длительность искусственного кровообращения составила 213 (195-245) минут. Длительность искусственной вентиляции легких в общей группе составила 18 (15-44) часов, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии 4 (3-7) суток. Длительность госпитализации в среднем составила 15 (12-21) суток.

Наиболее частыми осложнениями периоперационного и раннего послеоперационного периода были дыхательная недостаточность, требующая продленной искусственной вентиляции легких (31% пациентов) и сердечной недостаточности (19% пациентов). Среди других осложнений следует отметить невроло-

гические нарушения, фибрилляцию предсердий, почечную недостаточность и кровотечения. В 8 случаях потребовалась экстракорпоральная мембранная оксигенация. В течение периода наблюдения госпитальная летальность составляла 8%, смертность в течение 1 года после операции составила 10%. Причинами внутрибольничной смертности были сердечная недостаточность (7 пациентов, 64%), почечная недостаточность (один пациент, 10%), кровотечение (один пациент, 10%) и неврологические осложнения (два пациента, 18%). В отдаленном периоде зарегистрирован один случай внезапной смерти и один случай инсульта.

Анализ взаимосвязи параметров легочных функциональных тестов и других исходных клинко-функциональных характеристик с результатами тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии позволил выявить предикторы неблагоприятного прогноза хирургического лечения пациентов с ХТЛГ.

Среди параметров легочных функциональных тестов наибольшую предикторную ценность показала диффузионная способность легких. Снижение диффузионной способности повышает риск развития дыхательной недостаточности (ОШ 0,94 (0,91-0,99), $p=0,004$), сердечной недостаточности (ОШ 0,93 (0,87-1,00), $p=0,023$), смертности в раннем послеоперационном периоде (ОШ 0,95 (0,89-0,99), $p=0,034$) и летальности в отдаленном периоде (ОШ 0,94 (0,79-0,99), $p=0,030$). Эффективность легочной вентиляции показала значимую взаимосвязь только с развитием дыхательной недостаточности (ОШ 0,91 (0,82-1,00), $p=0,038$), тогда как с развитием сердечной недостаточности были связаны параметры ЖЕЛ (ОШ 0,95 (0,91-0,99), $p=0,024$), ФЖЕЛ (ОШ 0,93 (0,89-0,98), $p=0,005$) и ОФВ₁ (ОШ 0,95 (0,91-0,99), $p=0,021$).

По данным ROC-анализа, оптимальной чувствительностью и специфичностью в отношении риска неблагоприятного исхода тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии обладало значение диффузионной способности легких менее 45% от должного уровня — рисунок 1, 2. Эффективность легочной вентиляции, несмотря на взаимосвязь с риском развития дыхательной недостаточности, не показала значимой чувствительности и специфичности модели.

Среди других параметров значимое влияние на развитие сердечной недостаточности показал класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA (ОШ 2,15 (1,05-6,17), $p=0,036$). Наличие хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ХТЛГ показало взаимосвязь с ранней послеоперационной смертностью (ОШ 4,2 (1,16-15,5), $p=0,003$) и отделенной летальностью (ОШ 9,3 (1,79-18,8), $p=0,007$) без значимого влияния на развитие осложнений. Другие изучаемые параметры, включая сопутствующую патологию, демографические и антропометрические характеристики, результаты ангиопульмонографии значимого влияния на результаты тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии не показали.

Обсуждение

Известно, что любому плановому хирургическому вмешательству должна предшествовать оценка риска неблагоприятного исхода [11]. Ввиду общности патофизиологических механизмов сердечно-сосудистых и респираторных нарушений при развитии ХТЛГ, углубленное исследование и анализ параметров дыхания должны быть важной составляющей предоперационной подготовки.

В результате проведенного исследования показано, что у пациентов с ХТЛГ снижена диффузионная способность легких, что сопровождается снижением эффективности легочной вентиляции на фоне нормального уровня основных спирометрических параметров. Вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений снижается напряжение кислорода в артериальном русле. Умеренное увеличение остаточной емкости легких на фоне нормальной ЖЕЛ свидетельствует о повышении воздухонаполненности легких, которая является не только следствием патологического процесса, но и компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на увеличение поверхности диффузии и улучшение условий газообмена [12, 13]. О компенсаторном характере нарушений свидетельствует и умеренная гипервентиляция у пациентов с ХТЛГ.

Результаты проведенной тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии свидетельствуют о хорошем клиническом эффекте операции. Так, выживаемость в исследуемой группе пациентов в течение года после операции составила 90%, что соответствует уровню центров с наибольшим опытом хирургического лечения ХТЛГ [1]. Тем не менее, остается высокая частота ранних послеоперационных осложнений, среди которых дыхательная недостаточность занимает одно из первых мест [1, 2].

Наибольшее значение в оценке риска хирургического лечения пациентов с ХТЛГ среди параметров легочных функциональных тестов показала диффузионная способность легких в отношении риска развития дыхательной недостаточности (ОШ 0,94 (0,91-0,99), $p=0,004$), сердечной недостаточности (ОШ 0,93 (0,87-1,00), $p=0,023$), смертности в раннем послеоперационном периоде (ОШ 0,95 (0,89-0,99), $p=0,034$) и летальности в отдаленном периоде (ОШ 0,94 (0,79-0,99), $p=0,030$). Снижение диффузионной способности легких и гипервентиляция закономерно приводят к снижению эффективности вентиляции (КИО₂ составил 21 (19-24) мл/л). Однако при многофакторном анализе уровень эффективности легочной вентиляции показал значимую взаимосвязь только с риском развития дыхательной недостаточности.

Полученные в исследовании данные о взаимосвязи диффузионной способности легких и риска развития осложнений и летальности в раннем послеоперационном периоде соотносятся с данными Ноерг ММ, et al. [14], где показана значимая взаимосвязь низкого уровня диффузии с неблагоприятным прогнозом у пациентов с легочной гипертензией. В другом крупном исследовании доказано, что параметры диффузионной способности легких имеют большое значение в оценке тяжести и прогноза заболевания не только при патологии легких. Установлено, что значение диффузионной способности легких менее 85% от должного является значимым предик-

тором летальности от всех причин в общей популяции вне зависимости от результатов спирометрии [15].

В нашей работе определено пороговое значение диффузионной способности легких, которое значимо повышает риск неблагоприятного исхода хирургического лечения ХТЛГ. Показано, что значение диффузионной способности легких 45% от должного и менее с высокой чувствительностью и специфичностью указывает на риск развития дыхательной и сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, риск госпитальной летальности

и летальности в отдаленные сроки после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

В заключении следует отметить, что проведение легочных функциональных тестов, включая оценку диффузионной способности легких и эффективности легочной вентиляции, имеет важное клиническое значение в комплексе предоперационной подготовки пациентов с ХТЛГ с целью оптимизации тактики лечения и снижения риска неблагоприятного исхода тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

Литература

- Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2013; 41 (3): 735-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.00058112>
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation* 2016; 133 (9): 859-71. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016522>
- Giuliani L, Piccinino C, D'Armini MA, et al. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2014; 25 (7): 649-53. <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000084>
- Gurevich MA. Pulmonary embolism: issues of clinical manifestation, diagnostics and therapy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 38: 90-4. Russian (Гуревич М. А. Тромбоземболия легочной артерии (вопросы клиники, диагностики и терапии). *Альманах клинической медицины* 2015; 38: 90-4).
- Duplyakov DV, Pavlova TV, Mullova TV, et al. Clinical presentation and patient management differences in confirmed and non-confirmed pulmonary thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 3: 18-24. Russian (Дупляков Д. В., Павлова Т. В., Муллова И. С. и др. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоземболией легочной артерии. *Российский кардиологический журнал* 2015; 3: 18-24) <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-3-18-24>
- Morsolini M, Nicolardi S, Milanese E, et al. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 144 (1): 100-7.
- O'Boyle F, Mediratta N, Chalmers J, et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 43 (4): 697-703.
- Ponomarev DN, Kamenskaya OV, Klinkova AS, et al. Influence of bronchial obstruction syndrome on perioperative characteristics in patients with aortocoronary bypass: intermediate results of prospective cohort study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2015; 19 (4): 72-8. Russian (Пономарев Д. Н., Каменская О. В., Климова А. С. и др. Влияние синдрома бронхиальной обструкции на периоперационные характеристики у пациентов при аортокоронарном шунтировании: промежуточные результаты проспективного когортного исследования. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2015; 19 (4): 72-8).
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005; 26: 153-61. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005; 26 (5): 948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- Bazdyrev ED, Polikutina OM, Kalichenko NA, et al. Complex assessment of the respiratory status of patients with coronary heart disease before the scheduled coronary bypass surgery. *Pul'monologiya* 2015; 25 (6): 704-12. Russian (Баздырев Е. Д., Поликутина О. М., Каличенко Н. А. и др. Комплексная оценка респираторного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца перед проведением планового коронарного шунтирования. *Пульмонология* 2015; 25 (6): 704-12).
- Savushkina OI, Chernyak AV. Clinical application of the bодиплетизмография method. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; 2: 38-41. Russian (Савушкина О. И., Черняк А. В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2013; 2: 38-41).
- Chapman HA. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Annual Review of Physiology* 2011; 73 (1): 413-35.
- Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2016; 4 (6): 441-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.016>
- Neas LM, Schwartz J. Pulmonary Function Levels as Predictors of Mortality in a National Sample of US Adults. *American Journal of Epidemiology* 1998; 147 (11): 1011-8. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009394>

ОПЫТ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

Давтян К. В., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю., Шатахцян В. С., Топчян А. Г.

Цель. Оценить возможность проведения гибридной процедуры, включающей одномоментную криобаллонную изоляцию устьев легочных вен (УЛВ) и имплантацию окклюдировывающего устройства ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов с высоким тромбоземболическим и геморрагическим риском и выраженной симптомностью пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. С 2012 по 2016 гг. было выполнено 72 процедуры имплантации окклюдировывающего устройства УЛП пациентам с высоким тромбоземболическим и геморрагическим риском (средний возраст $68 \pm 7,4$ лет, 48 женщины, 24 мужчин, средний уровень $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ $4,82 \pm 1,48$), в 3 из которых, выполнялась одномоментная криобаллонная изоляция УЛВ без электрической изоляции УЛП. Оценивались параметры эндоваскулярного вмешательства, частота интраоперационных осложнений у пациентов с ФП, включающего одномоментную катетерную криобаллонную изоляцию УЛВ и имплантацию окклюдировывающего устройства УЛП в сравнении с изолированной имплантацией окклюдера УЛП.

Результаты. Имплантация окклюдировывающего устройства была успешна в 100% случаев. Перипроцедуральная эффективность изоляции УЛВ составила 100%. В обеих группах отсутствовали интраоперационные осложнения. Среднее гепариновое время и доза контрастного препарата в группе гибридного вмешательства достоверно были больше: $94,3 \pm 6,8$ мин против $59,7 \pm 19,95$ мин ($p < 0,05$), $196,8 \pm 20,82$ мл против $124,6 \pm 30,24$ мл ($p < 0,05$).

Заключение. Проведение гибридного оперативного вмешательства, включающего одномоментную катетерную изоляцию УЛВ и имплантацию окклюдировывающего устройства УЛП увеличивает среднюю продолжительность процедуры и дозу расходуемого контрастного препарата в сравнении с изолированной имплантацией окклюдера УЛП без увеличения риска интраоперационных осложнений.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 65–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-65-69>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, профилактика инсульта, криобаллонная абляция, антикоагулянтная терапия.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Давтян К. В. — д. м. н., руководитель лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Калемберг А. А. — к. м. н., м. н. с. лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Симонян Г. Ю. — м. н. с., сердечно-сосудистый хирург, Шатахцян В. С. — сердечно-сосудистый хирург, Топчян А. Г. — аспирант лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца.

ABK — антагонисты витамина К, АКТ — антикоагулянтная терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, УЛВ — устья легочных вен, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, АСР — Amplatzer Cardiac Plug, WD — Watchman device.

Рукопись получена 10.05.2017

Рецензия получена 30.05.2017

Принята к публикации 13.06.2017

A CASE OF THE LEFT ATRIUM APPENDAGE OCCLUSION, SUGGESTIONS ON THE CLINICAL FIELD DEVELOPMENT

Davtian K. V., Kalemberg A. A., Simonian G. Yu., Shatahtsian V. S., Topchian A. G.

Aim. To evaluate the possibility of hybrid procedure that includes single-moment cryoballoon isolation of pulmonary veins (PV) ostia and implantation of occluder into the left atrium appendage (LAA) in patients of high thromboembolic and hemorrhagic risk and prominent symptoms in atrial fibrillation (AF) paroxysms.

Material and methods. From 2012 to 2016 y., 72 procedures performed, of LAA occluder implantation for patients with high thromboembolic and hemorrhagic risk (mean age $68 \pm 7,4$ y.o., 48 females, 24 males, mean rate by $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ $4,82 \pm 1,48$ points), of those 3 underwent single-moment cryoballoon isolation of the PV ostia without electrical isolation of LAA. The parameters of the intervention were assessed, and prevalence of intra-operation complications in AF patients that included single-moment catheter cryoballoon isolation of PV ostia and implantation of LAA occluding device, in comparison with isolated LAA occluder implantation.

Results. Occluding device implantation was successful in 100% cases. Periprocedural efficacy of PV ostia isolation was 100%. In both groups, intraoperational complications were absent. Mean heparin time and dosage of

contrast in the hybrid intervention group were higher: $94,3 \pm 6,8$ min vs $59,7 \pm 19,95$ min ($p < 0,05$), $196,8 \pm 20,82$ mL vs $124,6 \pm 30,24$ mL ($p < 0,05$), respectively.

Conclusion. Performing of the hybrid intervention that includes single-moment catheter isolation of PV ostia and implantation of the occluding device into LAA increases mean procedure duration and contrast load in comparison to isolated LAA occluder implantation, with no operational risk increase.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 65–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-65-69>

Key words: atrial fibrillation, left atrium appendage, stroke prevention, cryoballoon ablation, anticoagulation therapy.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца в клинической практике врача, увеличение встречаемости которого прогнозируется в ближайшем будущем [1]. Каждый пятый инсульт является осложнением ФП, и чаще, чем при инсультах другой этиологии, является фатальным или приводит к длительной недееспособности и инвалидизации [2]. Ежегодный риск инсульта

колеблется от 0,19 до 23%, в зависимости от факторов риска пациента (возраст, пол и сопутствующие заболевания). По данным Фрамингемского исследования, пациенты, перенесшие инсульт из-за ФП, имеют на 25% и 63% выше риск смерти в течение 30 дней и в течение одного года, соответственно.

Пероральные антикоагулянты сохраняют большое значение для профилактики инсульта и тромбозов.



Рис. 1. Устройства для закрытия ушка левого предсердия: а) Watchman device, б) Amplatzer Cardiac Plug, в) Amplatzer Amulet, г) LARIAT, д) Wavecrest, е) Lambre, ж) AtriClip Flex Device, з) Cardia Ultraseal, и) Occlutech.

лии у пациентов с ФП. Две основных стратегии антикоагулянтной терапии (АКТ) в настоящее время доступны — антагонисты витамина К (АВК) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Терапия варфарином снижает риск инсульта на 64%, а аспирином — на 22%, по сравнению с контролем [3]. Однако использование АВК ограничивается узким терапевтическим интервалом, что требует частого контроля и корректировки дозы. По этой причине только половина пациентов находится в рамках терапевтического диапазона международного нормализованного отношения. Узкое терапевтическое окно, необходимое для эффективного и безопасного использования АВК, приводит к высокому риску передозировки препарата или недостаточной его эффективности. Это особенно актуально в условиях ограниченного доступа к квалифицированной медицинской помощи. ПОАК, включая прямой ингибитор тромбина — дабигатран, и ингибиторы фактора Ха — апиксабан, ривароксабан и эдоксабан, все чаще используются для профилактики инсульта у пациентов с ФП в качестве альтернативы АВК. Основой для этого стали крупные рандомизированные исследования, продемонстрировавшие, по меньшей мере, сопоставимость эффективности и безопасности этой группы препаратов в сравнении с АВК [4].

Несмотря на доказанную эффективность применения варфарина и его аналогов, значительное количество пациентов отказываются от приема терапии или прекращают её вскоре после начала. Одной из основных причин неназначения врачом АКТ или отказа пациента от нее является угроза кровотечений. Риск кровотечений растет с увеличением тромбоэмболического риска, поскольку суммирующие факторы шкал частично перекликаются. Наличие абсолютных противопоказаний к АКТ является основным ограничением в использовании ПОАК или АВК. С другой стороны, прекращение АКТ у пациентов с высоким риском инсульта не рекомендуется.

Появление различных данных о том, что до 90% тромбов локализуется в полости ушка левого пред-

сердия (УЛП) [5], привело к разработке новых методов, препятствующих локальному тромбообразованию.

Для пациентов, которым противопоказан длительный прием пероральной АКТ, существует возможность альтернативной профилактики инсульта при ФП, а именно эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия. Впервые такая система (PLATO) была испытана в 2001г, а в последующем появились многочисленные ее аналоги: Watchman device (WD) (Boston Scientific), Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St. Jude Medical), Amplatzer Amulet (St. Jude Medical), LARIAT, Wavecrest (Coherex), Lambre (LifeTech), AtriClip Flex Device (Gillinov-Cosgrove), Cardia Ultraseal (Total Medical Solutions), Left Atrial Appendage Occluder (Occlutech) (рис. 1).

Такие устройства представляют собой разнообразные конструкции, и, следовательно, совершенно разные подходы к механическому закрытию УЛП. Вышеуказанные системы окклюзии стали эволюционным процессом совершенствования методики для достижения максимальной эффективности и безопасности.

Однако, только одно устройство — Watchman device (WD) — было исследовано в крупных рандомизированных исследованиях (PROTECT AF и PREVAIL), которые показали, что эндоваскулярная окклюзия УЛП может сопоставимо снижать риск инсульта у пациентов с ФП по сравнению с консервативной терапией. Более того, качество жизни пациентов с имплантированным устройством в сравнении с контрольной группой в течение 12 мес. после процедуры было значительно лучше [6]. В последующем, многочисленные регистры подтверждали эффективность и безопасность выполнения эндоваскулярной окклюзии УЛП, однако дополнительных рандомизированных исследований не проводилось. Опубликованные данные мета-анализа наблюдения 2406 пациентов (табл. 1), которым была выполнена окклюзия УЛП устройством WD в исследованиях и регистрах (PROTECT-AF, PREVAIL, CAP, CAP 2) показали значительное снижение риска геморрагического инсульта (0,15 vs. 0,96; $p < 0,004$), сердечно-сосудистой смертности (1,1 vs. 2,3; $p < 0,006$) и риска кровотечений (6,0% vs. 11,3%; $p < 0,006$) в сравнении с пациентами, принимающими АВК. Частота же ишемического инсульта была выше у пациентов с имплантированным окклюдизирующим устройством (1,6 vs. 0,9; $p < 0,05$), однако, за счет снижения числа геморрагических осложнений, в сравнении с приемом АВК, в группе эндоваскулярного лечения общая смертность была достоверно ниже, в первую очередь, за счет сердечно-сосудистой [7].

Учитывая большое количество осложнений, связанных с процедурой, использование устройства как прямой альтернативы АКТ не могло получить одобрения. Однако Европейским обществом кардиоло-

Таблица 1

Данные включения пациентов в исследования устройства Watchman device

Исходные данные клинических исследований и регистров имплантации устройства Watchman					
	PROTECT AF	PREVAIL	CAP	CAP2	Всего
Годы включения	2005-2008	2010-2012	2008-2010	2012-2014	
n — включенных пациентов	800	461	566	579	2406
n — рандомизированных	707	407	—	—	1114
Watchman:варфарин (2:1)	463:244	269:138	566	579	1877:382
Средний период наблюдения (лет)	4,0	2,2	3,7	0,58	—
Пациенто-лет	2717	860	2022	332	5931

Сокращения: CAP — Continued Access to PROTECT AF registry, CAP2 — Continued Access to PREVAIL registry, PREVAIL — Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy, PROTECT AF — Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation.

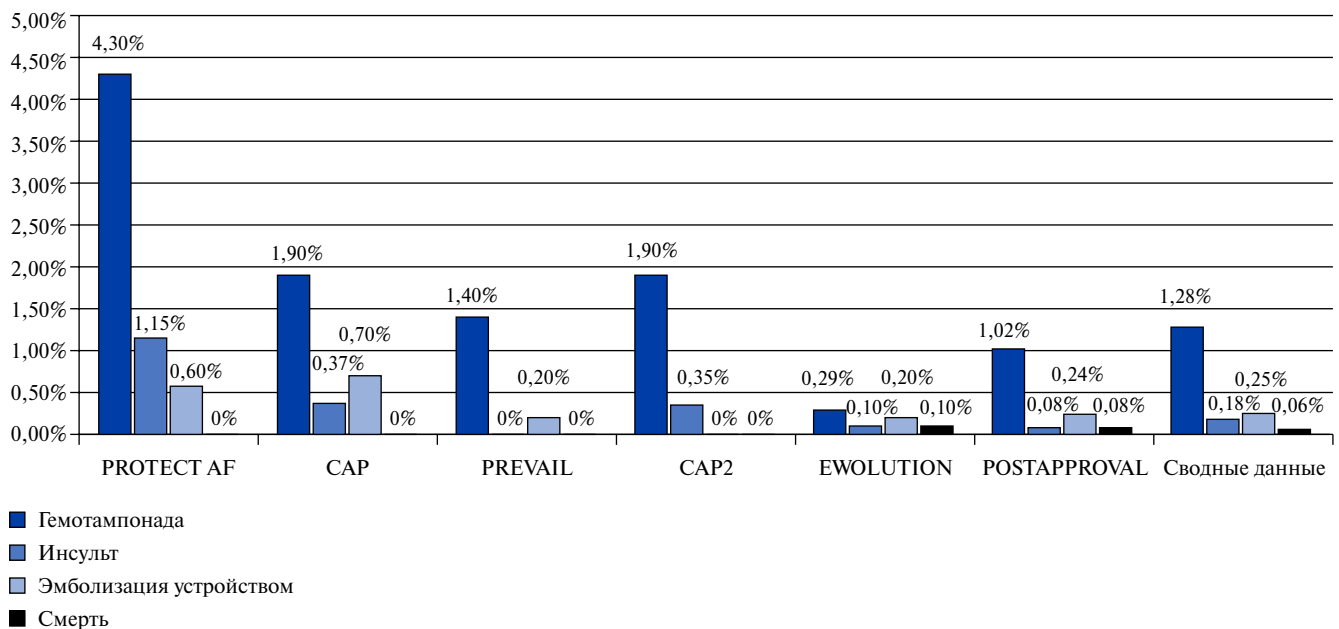


Рис. 2. Частота интраоперационных осложнений в исследованиях/регистрах: PROTECT AF, CAP, PREVAIL, CAP2, EWOLUTION, POST-FDA APPROVAL.

Примечание: CAP, CAP2, PREVAIL, PROTECT AF — см. примечание к таблице 1.

Сокращения: EWOLUTION — Registry on Watchman Outcomes in Real-Life Utilization, FDA — U. S. Food and Drug Administration.

гов было решено, что у пациентов с невозможностью консервативной профилактики ишемического инсульта можно рекомендовать окклюзию УЛП (Класс IIa, B). В 2014г был опубликован документ специалистов EHRA/PCI регламентирующий отбор пациентов на эндоваскулярную окклюзию УЛП [8], тактику операционного лечения и послеоперационное ведение, включающее в себя схемы временного антитромботического сопровождения.

В дальнейшем, увеличение числа имплантаций окклюдизирующих устройств привело к появлению регистров, основная цель которых заключалась в отображении риска операционных осложнений, поскольку именно данные о безопасности окклюзии в исследовании PROTECT AF не позволили более широко рекомендовать этот метод лечения. Послед-

ним из таковых стал регистр имплантаций устройства WD после утверждения возможности использования комитетом FDA (Post-FDA Approval) [9]. Так, с начала 2015г было проведено 3822 операций в 169 медицинских центрах. При этом, 71% специалистов выполняли данную процедуру впервые. Результаты вмешательств показали более чем четырехкратное снижение количества гемотампонад как одного из самых серьезных и частых осложнений в исследовании PROTECT AF (рис. 2).

Таким образом, с поступательным технологическим усовершенствованием систем эндоваскулярной окклюзии УЛП и снижением риска оперативных вмешательств можно ожидать расширения клинических показаний для их применения у пациентов с ФП.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Возраст, лет (M±SD)	68±7,4 лет
Пол м/ж	24/48
Форма фибрилляции предсердий (%):	- пароксизмальная 54% (n=39) - персистирующая 14% (n=10) - постоянная 32% (n=23)
ОНМК в анамнезе (%)	78% (56), на фоне АКТ — 11% (8)
Геморрагические события (%)	72% (52), на фоне АКТ 61% (44)
СКФ, мл/мин (M±SD)	61,9±17,8 мл/мин
Средний уровень CHA ₂ DS ₂ VASc, (M±SD)	4,82±1,48
Средний уровень HAS-BLED, (M±SD)	3,74±0,89

Примечание: АКТ — антикоагулянтная терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Материал и методы

С 2012 по 2016гг ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России было выполнено 72 процедуры эндоваскулярной окклюзии УЛП пациентам с ФП. Показаниями для данной процедуры являлись невозможность пожизненного приема АКТ у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Всего было выполнено 35 имплантаций устройств WD и 37 имплантаций устройств АСР. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 2.

В трех случаях в дополнение к имплантации окклюдера УЛП (1 устройство АСР и 2 устройства WD) производилась одномоментная криобаллонная изоляция устьев легочных вен (УЛВ) по стандартизированному протоколу. Катетерная электрическая изоляция УЛП не производилась. Показаниями для выполнения гибридной процедуры являлись выраженная симптомность ФП при неэффективной антиаритмической терапии и невозможность пожизненного приема антикоагулянтных препаратов (некурабельные хронические кровотечения). В послеоперационном периоде назначалась АКТ дабигатраном в дозе 110 мг дважды в сутки на срок 3 мес. с последующим контролем чреспищеводного эхокардиографического исследования. Суммарный срок наблюдения всей группы пациентов составил 224,6 пациенто-лет.

Результаты и обсуждение

В обеих группах в 100% случаев удалось успешно имплантировать окклюдирующее устройство УЛП. Перипроцедуральная эффективность изоляции УЛВ составила 100%. Среднее гепариновое время и доза контрастного препарата достоверно были больше в группе гибридного вмешательства: 94,3±6,8 мин против 59,7±19,95 мин ($p<0,05$) и 196,8±20,82 мл против 124,6±30,24 мл ($p<0,05$), что не было ассоциировано с появлением интраоперационных осложнений. За истекший период данных об острых нарушениях

мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнениях получено не было.

Проведение одномоментной катетерной изоляции УЛВ вместе с имплантацией окклюдирующего устройства в настоящее время стало одним из распространенных гибридных вмешательств по поводу ФП. Однако до недавнего времени показанием к такому подходу являлась только невозможность приема пожизненной АКТ в дополнение к симптомной пароксизмальной ФП (как это было сделано в нашем случае). В последующем, необходимость увеличения эффективности стратегии контроля ритма, в первую очередь, у пациентов с персистирующей ФП, потребовала расширения протокола линейных и точечных воздействий в правом и левом предсердии (внепочечных очагов ФП). Одним из таких очагов триггерной активности в 27% является УЛП [10]. Ранее применение хирургического и чрескожного лигирования УЛП достоверно снижало частоту пароксизмов ФП [11, 12]. Тем не менее, катетерное воздействие в этом участке длительное время не получало широкого распространения из-за высокого риска повреждения огибающей артерии, левого диафрагмального нерва или высокого риска тромбоэмболических осложнений за счет снижения скорости кровотока в УЛП как результата потери систолической функции [13]. Дальнейшее модернизирование методик катетерного лечения ФП, в том числе, появление криобаллонной изоляции УЛВ, вернуло интерес к электрической изоляции УЛП. Так, в ходе сравнительного ретроспективного исследования Yorgun H, et al., были проанализированы результаты криобаллонной изоляции УЛП в дополнение к стандартной изоляции УЛВ у пациентов с персистирующей формой ФП [14]. По результатам наблюдения в течение одного года у 86% пациентов отсутствовали указания о наличии пароксизмов ФП, что в сравнении с группой стандартизированной процедуры (изоляция только УЛВ), было достоверно более эффективно (67% против 86%; $p<0,001$).

Следует отметить, что в группе изоляции УЛП через 12 мес. после вмешательства, контрольное чреспищеводное эхокардиографическое исследование выявило снижение скоростных характеристик кровотока УЛП в сравнении с исходными значениями, однако это не привело к увеличению частоты ишемических инсультов в сравнении с группой контроля. Тромбов в полости левого предсердия в ходе контрольных исследований выявлено не было. Эти данные существенно отличаются от результатов ранее опубликованных исследований радиочастотной изоляции УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП [15].

Заключение

Проведение гибридного оперативного вмешательства, включающего одномоментную катетерную изоляцию УЛВ и имплантацию окклюдирующего устрой-

ства УЛП, позволит повысить эффективность тактики контроля ритма с максимальным уменьшением тромбоэмболического и геморрагического риска у пациентов с ФП без увеличения риска интраоперационных осложнений. Гибридная процедура увеличивает среднюю продолжительность процедуры и дозу расходуемого контрастного препарата в сравнении с изолированной имплантацией окклюдера

УЛП. Очевидно, что электрическая изоляция УЛП в будущем позволит повысить эффективность тактики контроля ритма, однако остается вопрос — будет ли выполняться одномоментная имплантация окклюдирующего устройства в этих ситуациях? Возможно, будущее лечения ФП именно за такими гибридными процедурами, при условии достаточной фильтрационной функции почек.

Литература

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86(5): 516-21.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119 (3): e21-e181.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (12): 857-67.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014; 383 (9921): 955-62.
5. Blackshear J, Odell J. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61 (2): 755-9.
6. Alli O, Doshi S, Kar S, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (17): 1790-8.
7. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (24): 2614-23.
8. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2014; 10-online publish-ahead-of-print August 2014.
9. Post-Approval U. S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 24;69(3):253-61
10. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010 Jul 13; 122 (2): 109-18.
11. Benussi S, Mazzone P, Maccabelli G, et al. Thoracoscopic appendage exclusion with an atriclip device as a solo treatment for focal atrial tachycardia. *Circulation* 2011; 123: 1575-8.
12. Afzal MR, Kanmanthareddy A, Earnest M, et al. Impact of left atrial appendage exclusion using an epicardial ligation system (LARIAT) on atrial fibrillation burden in patients with cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12: 52-9.
13. Kim D, Shim CY, Hong GR, et al. Clinical Implications and Determinants of Left Atrial Mechanical Dysfunction in Patients With Stroke. *Stroke* 2016; 47: 1444-51.
14. Yorgun H, Canpolat U, Kocyigit D, et al. Left atrial appendage isolation in addition to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after cryoballoon-based ablation. *Europace*. 2017 Mar 9.
15. Rillig A, Tilz RR, Lin T, et al. Unexpectedly high incidence of stroke and left atrial appendage thrombus formation after electrical isolation of the left atrial appendage for the treatment of atrial tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003461.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО КРОВОТОКА НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ И ФУНКЦИЮ МИОКАРДА

Фомичев А. В., Чернявский А. М., Таркова А. Р., Ибрагимов Р. У., Карева Ю. Е., Минин С. М., Никитин Н. А.

Цель. Оценить перфузию и функцию миокарда при развитии окклюзии коронарной артерии и различных вариантах коллатерального кровообращения.

Материал и методы. 90 пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла и обязательным наличием окклюзии правой коронарной артерии (ПКА) в зависимости от варианта развития коллатерального кровоснабжения были разделены на две группы: в первую группу вошли 44 пациента (44%) с наличием коллатералей I и II степени градации по Rentrop, во вторую группу — 46 пациентов (56%) с наличием коллатералей 3 градации по Rentrop. Проанализированы данные перфузионной сцинтиграфии, эхокардиографии и тканевой доплерографии.

Результаты. Выявлено ухудшение перфузии миокарда по нижней стенке у пациентов из второй группы при незначимом дефекте перфузии у пациентов из первой группы. СДП в 1 группе составил $9,8 \pm 3,5\%$, во второй группе $4,1 \pm 1,7\%$. При сравнении показателей тканевой доплерографии изменение продольной деформации в области нижней стенки левого желудочка в группе с плохим коллатеральным руслом составило $-4,1 \pm 2,6\%$, во 2 группе $-6,8 \pm 2,7\%$. При оценке сегментарной сократимости нижней стенки левого желудочка выявлено меньшее количество сегментов гипокинеза в группе 2.

Заключение. Хроническая окклюзия коронарной артерии со слабым коллатеральным кровоснабжением сопровождается худшими показателями локальных перфузии и функции миокарда. При хорошем развитии коллатералей, несмотря на незначимые нарушения перфузии миокарда в покое, имеются отчетливые стресс-дефекты перфузии и нарушения локальной сократимости миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коллатеральное кровоснабжение, хроническая окклюзия коронарных артерий.

ФГБУ Сибирский Федеральный Биомедицинский Исследовательский Центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Фомичев А. В.* — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, Чернявский А. М. — руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Таркова А. Р. — м.н.с. Центра новых технологий, Ибрагимов Р. У. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению кардиохирургического отделения эндоваскулярной диагностики и лечения, Карева Ю. Е. — н.с. Центра новых технологий, Минин С. М. — зав. отделением радиоизотопной диагностики, Никитин Н. А. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a_fomichev@list.ru

ПКА — правая коронарная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХОКА — хроническая окклюзия коронарных артерий, СДП — стабильный дефект перфузии, ПДП — переходящий дефект перфузии, ЭхоКГ — эхокардиография, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 14.07.2017
Рецензия получена 24.07.2017
Принята к публикации 31.07.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 70–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-70-74>

IMPACT OF COLLATERAL CIRCULATION ON BLOOD SUPPLY AND FUNCTION OF MYOCARDIUM

Fomichev A. V., Chernyavsky A. M., Tarkova A. R., Ibragimov R. U., Kareva Yu. E., Minin S. M., Nikitin N. A.

Aim. To evaluate perfusion and functioning of myocardium in occluded coronary artery with various types of collateral blood flow.

Material and methods. Ninety patients with three-vessel disease and obligate occlusion of the right coronary artery (RCA) according to the type of collateral flow development, were selected to 2 groups: first — 44 patients (49%) with I and II grades by Rentrop, second — 46 patients (51%) with grade III Rentrop collaterals. Perfusion scintigraphy data was analysed, with echocardiography and tissue Doppler.

Results. Worsening of perfusion of myocardium inferior wall was found in patient of group 2 with non-significant defect of perfusion in 1st group patient. Stable perfusion defect in group 1 was $9,8 \pm 3,5\%$, in group 2 — $4,1 \pm 1,7\%$. While comparing tissue Doppler values, change in longitudinal deformation of inferior wall in the group with worse collaterals was $-4,1 \pm 2,6$, in group 2 $-6,8 \pm 2,7$. While assessing segmentary contractility of the inferior wall of the left ventricle, lower number of hypokinesis segments was found in group 2.

Conclusion. Chronic occlusion of coronary artery with a weak collaterals is followed by worse parameters of local perfusion and function of myocardium. In a good condition of collaterals, regardless the non-significant perfusion disorders in myocardium at rest, there are prominent stress-defects and local contractility disorders of myocardium.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 70–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-70-74>

Key words: coronary heart disease, collateral blood supply, chronic occlusion of coronary arteries.

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

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий является основным морфологическим субстратом, определяющим развитие ишемической болезни сердца (ИБС), которая занимает лидирующую позицию среди основных причин смерти в мире [1]. Золотым стандартом диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий остается селективная коронарография [2]. Коронарография

является инвазивным методом и требует госпитализации.

Перфузионная сцинтиграфия стала общепринятой методикой неинвазивной диагностики ишемической болезни, применяемой также для оценки прогноза заболевания, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. В целом, несмотря на доказанную высокую чувствительность и специ-

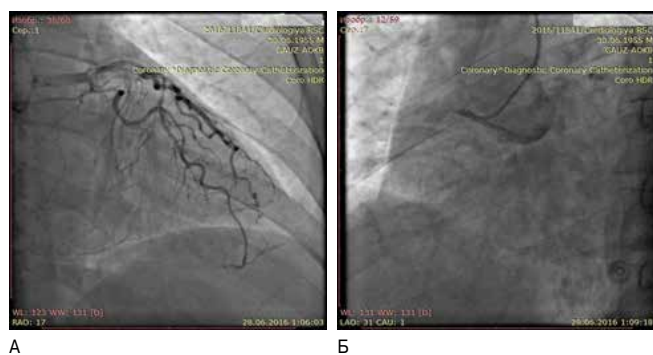


Рис. 1 (А, Б). Пример коронарографии с окклюзией правой коронарной артерии и развитием коллатералей I и II градации по Rentrop. **А** — система левой коронарной артерии (стрелкой указано ретроградное контрастирование дистальных отделов правой коронарной артерии). **Б** — правая коронарная артерия (окклюзия в проксимальной трети).

фичность метода в диагностике ИБС, наличие ложноотрицательных результатов по-прежнему затрудняет определение тактики лечения данного заболевания. В случаях хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА) зачастую результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда с технетрилом весьма противоречивы: варьируют от нормальной перфузии до её полного отсутствия [3]. Следует отметить, что при диагностической коронарографии данный тип поражений сосудов сердца выявляют у 18–52% пациентов [4]. Весьма интересным представляется связь нарушения миокардиальной перфузии в зависимости от ретроградного заполнения окклюзированной артерии. В ряде случаев, при практически схожих поражениях выявляется совершенно разный захват радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии.

Необходимый уровень визуализации постокклюзионных сегментов на этапе диагностики и во время лечебных вмешательств обеспечивает коллатеральный кровоток. Коллатеральный коронарный кровоток можно подразделить на внутри- и межсистемный, что зависит от донора коллатералей [5]. Степень развитости коллатералей определяет качество заполнения сегментов артерии дистальнее окклюзии. При выраженном коллатеральном кровотоке можно проследить постокклюзионные сегменты на всем протяжении, измерить длину и этажность поражения. Данная информация дает возможность спланировать тактику хирургического лечения, делает вмешательство более эффективным и безопасным [6, 7]. Отсутствие визуализации сегментов артерии дистальнее окклюзии не позволяет хирургу определить возможность шунтирования артерии, в результате чего тактика определяется интраоперационно после визуальной и пальпаторной оценки дистальных отделов коронарной артерии. Это приводит к увеличению времени операции. Зачастую в таких случаях точно неизвестно необходимое количество сосудистых кондуитов для шунтирования, вследствие чего прихо-

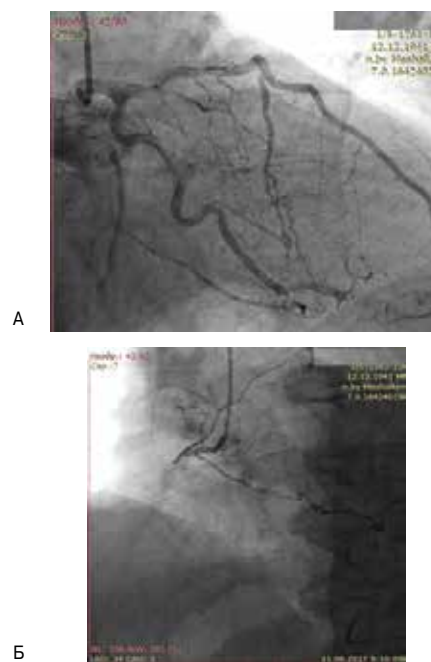


Рис. 2 (А, Б). Пример коронарографии с окклюзией правой коронарной артерии и развитием коллатералей III градации по Rentrop. **А** — система левой коронарной артерии (стрелкой указано ретроградное контрастирование дистальных отделов правой коронарной артерии). **Б** — правая коронарная артерия (окклюзия в проксимальной трети).

дится забирать максимальное количество кондуитов, с увеличением хирургической травмы. Все вышесказанное определяет важность детальной предоперационной диагностики и точного определения хирургической тактики и объема операции.

В то же время остается неясным, насколько способно коллатеральное кровоснабжение компенсировать кровоток, каково влияние варианта окклюзии артерии на функцию миокарда. Цель исследования: оценить перфузию и функцию миокарда при развитии окклюзии коронарной артерии и различных вариантах коллатерального кровообращения.

Материал и методы

Проанализированы данные 90 пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла и обязательным наличием окклюзии правой коронарной артерии (ПКА). Средний возраст пациентов составил $61,91 \pm 6,38$ лет. Всем пациентам планировалось выполнение операции коронарного шунтирования. В зависимости от развития коллатерального русла и степени заполнения дистальных отделов ПКА пациенты разделены на две группы: в первую группу вошли 44 пациента (49%) с наличием коллатералей I и II степени градации по Rentrop (рис. 1), во вторую группу — 46 пациентов (51%) с наличием коллатералей 3 градации по Rentrop (рис. 2). Ни одного пациента не было с полным отсутствием коллатералей

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатели ЭхоКГ	1 группа	2 группа
Возраст (Ме±перцентили)	58,5±7,33	57,3±6,59
КДО, мл (Ме±перцентили)	105,5±28,3	109,64±31,08
КСО, мл (Ме±перцентили)	51,7±18,07	46,9±21,04
ФВ, % (Ме±перцентили)	54,5±7,1	57,1±7,95

(градация 0 по Rentrop). Разделение на группы произведено с точки зрения возможности определения хирургической тактики — при ХОКА с коллатеральными I и II степени градации по Rentrop нельзя определить техническую возможность реваскуляризации артерии.

Всем пациентам выполнена двухэтапная перфузионная сцинтиграфия с технетрилом (Tc99), выполнена оценка стабильного (СДП) и преходящего дефектов перфузии (ПДП) в зоне окклюзированной артерии. Также выполнена оценка локальной сократимости нижней стенки левого желудочка по данным эхокардиографии и деформации (продольного “strain”) миокарда в зоне окклюзированной артерии по данным тканевой доплерографии. Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для статистической обработки полученных результатов использовались непараметрические критерии, поскольку распределение показателей являлось ненормальным. Пороговый уровень значимости альфа был принят равным 0,05. Различия между значениями сравниваемых параметров расценивались как статически значимые при достижении уровня статистической значимости (p) менее чем 0,05. Полученные в ходе исследования данные представлены в тексте работы как медиана (Ме), 25, 75 процентиля. Количественные величины сопоставлялись с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты

Оценка в исследуемых группах СДП, характеризующего необратимые рубцовые изменения миокарда и частично гибернирующий миокард, выявила значительно меньшие показатели нарушения перфузии миокарда в покое в группе с хорошим развитием коллатерального кровотока: СДП в 1 группе составил $9,8 \pm 3,5\%$, во второй группе — $4,1 \pm 1,7\%$ (рис. 3). При межгрупповом сравнении различие явилось статистически значимым ($p=0,047$). При анализе показателей ПДП различие между группами было статистически незначимым, ПДП в первой группе — $6,1 \pm 4,7\%$, во второй группе — $5,7 \pm 3,6\%$ ($p=0,1$).

На рисунке 4 продемонстрирована типичная картина перфузионной сцинтиграфии (Bulleye) с Tc99 пациентов исследуемых групп (рис. 4). Обращает

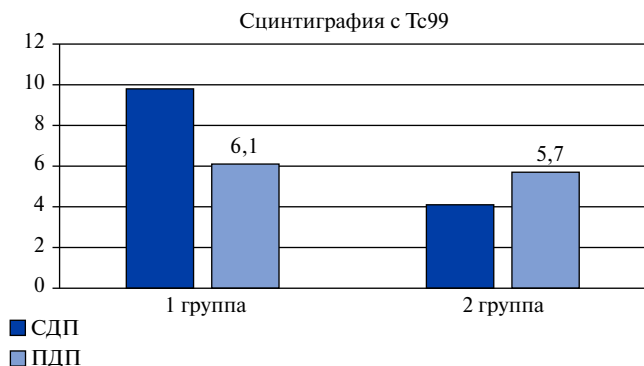


Рис. 3. Перфузия миокарда в сегментах окклюзированной артерии по данным сцинтиграфии с Tc99.

Примечание: * — при межгрупповом сравнении данных уровень $p < 0,05$.

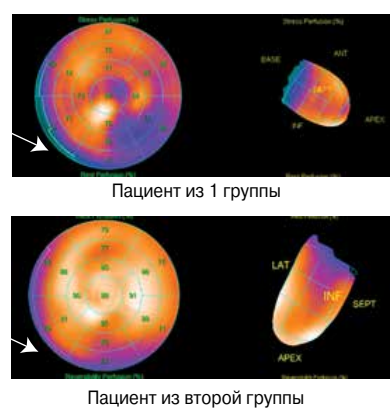


Рис. 4. Перфузионная сцинтиграфия (bull eye) пациентов из разных исследуемых групп с окклюзией правой коронарной артерии. Стрелкой обозначены дефекты перфузии.

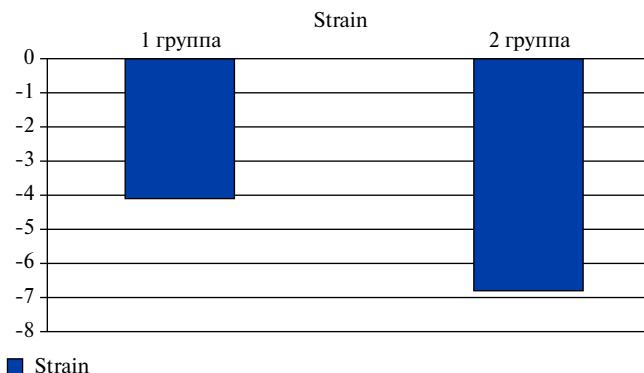


Рис. 5. Показатели деформации миокарда (Strain) в зоне окклюзируемой артерии по данным тканевой доплерографии (%).

Примечание: * — при межгрупповом сравнении данных уровень $p < 0,05$.

на себя внимание ухудшение перфузии миокарда по нижней стенке у пациента из второй группы при незначимом дефекте перфузии у пациента из первой группы.

При сопоставлении данных тканевой доплерографии в обеих группах выявлены умеренные изменения деформации миокарда в зонах, кровоснабжае-

мых окклюдированной артерией (рис. 5). При сравнении показателей изменение деформации в группе с плохим коллатеральным руслом составило $-4,1 \pm 2,6\%$, во 2 группе $-6,8 \pm 2,7\%$ (рис. 3), различие статистически значимо ($p=0,035$).

Среднее значение количества акинетичных сегментов в 1 группе составило $3,43 \pm 1,44$, во второй — $2,82 \pm 1,19$. При оценке динамики сегментарной сократимости в группах получена статистически незначимая разница между группами ($p=0,06$). Среднее значение количества сегментов гипокинеза в I группе составило $3,47 \pm 1,1$, во второй — $2,6 \pm 1,2$. Различие статистически значимо ($p=0,03$).

Таким образом, ХОКА со слабым коллатеральным кровоснабжением сопровождается худшими показателями локальных перфузии и функции миокарда. При хорошем развитии коллатералей, несмотря на незначимые нарушения перфузии миокарда в покое, имеются отчетливые стресс-дефекты перфузии и нарушения локальной сократимости миокарда.

Обсуждение

Коллатеральный кровоток в миокарде стали изучать в конце 60-х годов прошлого века [5, 8], однако на настоящий момент в доступных источниках нет общепризнанных классификаций коллатерального кровотока, позволяющих определить тип ангиографической визуализации постокклюзионных сегментов артерии. Существующая классификация Rentrop и Cohen (1985) (0 — дистальное русло не заполняется вообще; 1 — заполнение боковых ветвей артерии без визуализации эпикардимального сегмента; 2 — частичное заполнение эпикардимального сегмента через коллатерали; 3 — полное заполнение эпикардимального сегмента артерии) систематизирует варианты развитости самих коллатералей, но не обобщает информацию о заполнении артерии реципиента [9]. Подобную информацию об антеградном кровотоке в случае возникновения тромбоза артерии дает шкала TIMI, но ее описательную характеристику из-за отсутствия в ней информации о коллатеральном кровотоке и ином определяющем патоморфологическом субстрате нельзя экстраполировать на постокклюзионные сегменты хронически окклюдированных артерий [10]. Близкой по описательной картине является классификация коллатерального кровотока В. Meier (1989г), но в ней отсутствует систематизация вариантов контрастирования постокклюзионных сегментов относительно дистальной капсулы, хотя данная информация имеет большое практическое значение при выполнении эндоваскулярной реканализации ХОКА. Ряжских А. И. и Шахов Б. Е. предложили свой вариант систематизации ангиографических проявлений коллатерального кровотока [11]. Распределение по типам коллатераль-

ного кровотока проведено на основе двух параметров: по качеству заполнения целевой артерии дистальнее поражения за счет внутри- и межсистемных коллатералей, а также по отношению коллатерального кровотока к сегменту артерии, прилежащему к дистальной капсуле окклюдированного субстрата. Для обозначения понятия ретроградного контрастирования артерий предложено название RAI (retrograde artery imaging) и определены значения в баллах от 0 до 3, характеризующие повышение качества визуализации постокклюзионных сегментов.

До сих пор вызывает некоторые сомнения вопрос о перфузионном вкладе коллатералей, об их компенсаторной способности при возникновении окклюзии магистральной коронарной артерии. Ведь установлено, что при развитии окклюзии коронарной артерии лишь у 42-68% пациентов развивается инфаркт миокарда [12].

Согласно нашим результатам, ХОКА градации 4 и 5 по Rentrop с наличием перетоков из септальных артерий 1 и 2, либо других межсистемных и внутрисистемных крупных перетоков зачастую не приводит к появлению стабильных дефектов перфузии (в покое) по данным перфузионной сцинтиграфии с Tc99. В то же время, при выполнении нагрузочной пробы регистрируются стресс-дефекты различной степени выраженности. Это подтверждает данные Werner [7] — даже хорошо развитые коллатеральные сосуды лишь в 8% случаев обеспечивают нормальную перфузию миокарда. Наличие стресс-дефекта (при отсутствии стабильного дефекта перфузии в покое) говорит о существовании дефицита кровоснабжения нижней стенки левого желудочка. Таким образом, при хронической тотальной окклюзии коронарной артерии, даже при отсутствии стабильного дефекта перфузии выполнение реваскуляризации миокарда необходимо.

Несмотря на многочисленные исследования, функциональная роль коронарного коллатерального кровообращения остается спорным [13-15]. И хотя хорошо развитые коллатерали могут поддерживать нормальную перфузию покоя, у пациентов все равно сохраняются признаки ишемии миокарда в виде стенокардии, ишемических электрокардиографических изменений. Peter F. Cohn и коллеги продемонстрировали отсутствие влияния коллатерального кровоснабжения на кровоснабжение и функцию миокарда [12]. Несогласованность результатов предыдущих исследований обусловлена, в частности, неоднородностью популяции пациентов, зачастую с многососудистым поражением коронарного русла, перенесших инфаркт миокарда, разной степенью окклюзии коронарной артерии, или с комбинацией этих факторов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект 16-5-00057).

Литература

1. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
2. Guidance on X-ray endovascular surgery of heart and vessels. V. 3. X-ray surgery of coronary heart disease]. Pod red. L. A. Bokeriya, B. G. Alekyana [L. A. Bokeriya, B. G. Alekyan (editors)]. Moscow: NTSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN; 2008. Russian (Руководство по рентгеноэндovasкулярной хирургии сердца и сосудов. Т.3. Рентгеноэндovasкулярная хирургия ишемической болезни сердца. Под ред. Л. А. Бокерия, Б. Г. Алеяна. М: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2008).
3. Werner GS, Ferrari M, Betge S, et al. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001; 104 (23): 2784-90, <http://dx.doi.org/10.1161/hc4801.100352>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11733395>
4. Khelimskiy DA, Krestyaninov OV, Shermuk AA, et al. Predicting endovascular intervention outcomes in patients with chronic total occlusion of coronary artery. Can we forecast the results? *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2017; 21 (1): 91-7. Russian (Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Шермук А. А., и др. Прогнозирование исхода эндovasкулярных вмешательств у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий. Можем ли мы предсказать результат? Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21 (1): 91-7). <http://journalmeshalkin.ru/index.php/heartjournal/article/view/371>
5. Baroldi G, Scmazzone G. Coronary circulation in the normal and the pathologic heart. Washington D. C.: Office of the Surgeon General, Department of the Army; 1967.
6. Rockstroh J, Brown B. Coronary collateral size, flow capacity and growth: estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105 (2): 168-73.
7. VERN VV, Selyutin SM, Kachalov SN. Recanalization of chronic total occlusions of coronary artery: the condition of problem and our experience. *Kreativnaya kardiologiya* 2010; 2: 60-70. Russian (Верин В. В., Селютин С. М., Качалов С. Н. Реканализация хронических тотальных окклюзий коронарных артерий: состояние проблемы и собственный опыт. Креативная кардиология 2010; 2: 60-70). https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=3286&ID=33324
8. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1974 Oct; 50 (4): 831-7.
9. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587-92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3156171>
10. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76 (1): 142-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC324975/>
11. Ryazhskikh AI, Shakhov BE. Angiographic Variants of Collateral Blood Flow and Their Significance in coronary chronic total occlusion recanalization. *STM journal* 2014; 6 (4): 182-8. Russian (Рязских А. И., Шахов Б. Е. Ангиографические варианты коллатерального кровотока и их значение при реканализации хронических окклюзий коронарных артерий. Журнал СТМ, 2014; 6 (4): 182-8. <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2014/4/1120/pdf>
12. Cohn PF, Maddox DE, Holman BL, et al. Relation of collateral circulation to vasodilatory reserve and left ventricular function. *American journal of cardiology*. 1980; 46 (3): 359-64.
13. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. *ACC Curr J Rev*. 1997; 6: 17-21.
14. He ZX, Mahmarijan JJ, Verani MS. Myocardial perfusion in patients with total occlusion of a single coronary artery with and without collateral circulation. *J Nucl Cardiol*. 2001; 8: 452-7. <https://link.springer.com/article/10.1067/mnc.2001.114799>
15. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med*. 1971; 284: 1277-81. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197106102842301>

СОЗДАНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ МОДЕЛИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИИ: ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТРАНСКАТЕТЕРНЫХ КЛАПАНОВ

Журавлева И. Ю.¹, Шарифулин Р. М.¹, Богачев-Прокофьев А. В.¹, Нуштаев Д. В.², Малахова О. Ю.¹, Демидов Д. П.¹, Караськов А. М.¹

Цель. Сравнительный анализ полученных методами ЭхоКГ анатомических параметров левых отделов сердца и митрального клапана в норме и при недостаточности рестриктивного типа с последующим построением трехмерных моделей этих вариантов геометрии фиброзного кольца, левого предсердия, левого желудочка и его выводного отдела.

Материал и методы. Исследование выполняли с использованием 3D трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ на аппарате Philips iE33 (Philips Healthcare, США) у 30 пациентов с неизмененным митральным клапаном (n=15) и при ишемической митральной недостаточности (n=15). Изучали пространственную конфигурацию фиброзного кольца и створчатого аппарата митрального клапана, пространственные и объемные показатели левого предсердия и левого желудочка. Обработку данных производили в среде SciLab 4.1.2 и экспортировали в систему проектирования CATIA 5, где полученные наборы кривых объединяли сначала в две цельные тонкостенные модели, а после сшивки поверхностей получали твердотельную модель с необходимыми толщинами стенок.

Результаты. Все исследуемые показатели выявили достоверные различия ($p < 0,001$) при сравнении групп. При рестриктивном типе недостаточности увеличиваются размеры фиброзного кольца: межкомиссуральный диаметр на 22%, передне-задний — на 13%, периметр — на 28%, площадь — на 79%. Конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ возрастают более чем в 2 раза, что сопряжено с большей сферичностью ЛЖ, чем в норме. Увеличение размеров ЛП в 1,5 раза также сочетается с изменением его геометрии в сторону сферы. Создана трехмерная компьютерная модель левых отделов сердца, измененных в результате ишемической митральной недостаточности. Данная модель может быть использована в задачах проектирования, анализа и прогнозирования работы медицинских устройств, предназначенных для данной позиции и/или реализована в виде полноразмерных макетов, тестовых систем и фантомов для целей разработок и обучения.

Заключение. Исследование характеристик митрального клапана и левых отделов сердца методом трехмерной трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии обеспечивает получение исходного комплекса данных, необходимых для создания трехмерных компьютерных моделей данной анатомической области в норме и при различных патологических состояниях.

Такие модели могут быть использованы при разработке конструкций имплантируемых устройств, предварительных испытаниях медицинских изделий, а также в обучающих целях.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 75–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-75-81>

Ключевые слова: левые отделы сердца, трехмерные модели, транскатетерные клапаны.

¹ФГБУ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ²ООО «ТЕСИС», Москва, Россия.

Журавлева И. Ю. — зав. лабораторией биопротезирования, Шарифулин Р. М.* — врач сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, Богачев-Прокофьев А. В. — руководитель Центра новых хирургических технологий, Нуштаев Д. В. — инженер, Малахова О. Ю. — врач отделения функциональной диагностики, Демидов Д. П. — врач сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, Караськов А. М. — директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ravit-sharifulin@rambler.ru

ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КК-диаметр — межкомиссуральный диаметр фиброзного кольца, ПЗ-диаметр — передне-задний диаметр фиброзного кольца, МН — митральная недостаточность.

Рукопись получена 14.07.2017

Рецензия получена 24.07.2017

Принята к публикации 31.07.2017

THREE-DIMENSIONAL MODEL OF LEFT CHAMBERS OF THE HEART BASED ON ECHOCARDIOGRAPHY DATA: AN INSTRUMENT FOR DEVELOPMENT OF TRANSCATHETER VALVES

Zhuravleva I. Yu.¹, Sharifulin R. M.¹, Bogachev-Prokofiev A. V.¹, Nushtaev D. V.², Malakhova O. Yu.¹, Demidov D. P.¹, Karaskov A. M.¹

Aim. Comparative analysis of the acquired with EchoCG method parameters of the left chambers of the heart and of mitral valve in normal state and in restrictive type of failure with further building up three-dimensional models of these variants of the fibrous anulus geometry, and of the left atrium, left ventricle and its outgoing tract.

Material and methods. The study was done using 3D transthoracic and transesophageal EchoCG on Philips iE33 (Philips Healthcare, USA) in 30 patients with unchanged mitral valve (n=15) and in ischemic mitral regurgitation (n=15). Spatial configuration of the anulus fibrosus was investigated, and mitral valve, spatial and volumetric parameters of the left atrium and left ventricle. Data was processed in SciLab 4.1.2 software and exported to CATIA 5 modelling system, where the acquired curves were combined to 2 solid thin-wall models, and after linking of the surfaces — to a hard-bodied model with required thickness of the walls.

Results. All studied parameters revealed significant differences ($p < 0,001$) in groups comparison. In restrictive type of insufficiency, sizes of fibrous anulus increase: intercommissural diameter by 22%, front-back — by 13%, perimeter — by 28%, surface — by 79%. End systolic and diastolic volumes of the LV increase more than 2 times, which is related with more prominent sphericity of the LV, than normally. Increase of LA more than 1.5 times also combines with its geometry change towards sphere. Three dimensional computer model of the left heart chambers changed as

a result of ischemic mitral failure, is created. The model can be implemented in creation, analysis and prediction of medical devices for the position and/or realized as the full-sized mockups, test systems and phantoms for development and education.

Conclusion. The investigation of mitral valve characteristics and of the left heart chambers by method of 3D transthoracic and transesophageal echocardiography makes it to obtain the baseline data necessary for creation of 3D computed models of the anatomic area normal and disordered. Such models can be implemented in the development of implanted devices constructions, preliminary tests of medical devices and in training.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 75–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-75-81>

Key words: left chambers of the heart, three-dimensional models, transcatheter valves.

¹E.N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk; ²LLC «TESIS», Moscow, Russia.

На современном этапе развития реконструктивной хирургии пороков клапанов сердца транскатетерное протезирование клапана аорты (TAVI) стало рутинной клинической практикой за рубежом. TAVI доказало высокую эффективность у пациентов высокого риска и в настоящее время широко обсуждается целесообразность его применения в качестве альтернативы стандартным хирургическим вмешательствам у пациентов умеренного риска [1, 2]. Это стимулирует интерес к расширению сферы применения малоинвазивного транскатетерного подхода на пациентов с патологией митрального клапана, в особенности, ишемического генеза. Именно среди данной категории больных наиболее велика доля тех, у кого стандартное открытое вмешательство сопряжено с крайне высоким риском осложнений и летальности в силу пожилого и старческого возраста, обремененного сопутствующими заболеваниями [3]. Однако анатомо-функциональные особенности митральной позиции налагают существенные ограничения как на конфигурацию транскатетерных протезов, так и на рентген-хирургический доступ к зоне имплантации. К таким особенностям можно отнести непланарную (седловидную) форму митрального фиброзного кольца; его эллиптичность, обусловленную двустворчатостью самого клапана; близость выводного тракта левого желудочка [4-6]. В связи с этим, углубленное понимание анатомии митрального клапана и его окружения является критическим для создания новых транскатетерных устройств.

Полезным инструментом в таких разработках является математическое моделирование биотехнических систем “зона имплантации-протез” и, в частности, создание трехмерных моделей отделов сердца, измененных при данном варианте клапанного порока. Информация об этих изменениях может быть получена с помощью современных методов визуализации — мультиспиральной компьютерной (МСКТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии, а также трехмерной эхокардиографии. На сегодняшний день, ЭхоКГ остается “золотым” стандартом для анализа анатомических и функциональных характеристик клапанов сердца, в том числе, митрального [7, 8]. Трехмерные варианты ЭхоКГ не уступают МСКТ и МРТ по качеству визуализации, являясь более доступным инструментом [9-11]. При этом алгоритмы, используемые в современном программном обеспечении данных установок, позволяют в полуавтоматическом режиме получать данные о пространственной геометрии митрального клапана и его окружения — левого предсердия, папиллярных мышц, выводного тракта левого желудочка — для дальнейшей обработки.

Следует отметить, что с усложнением устройств, применяемых в хирургии клапанных пороков, растут требования к анализу зоны имплантации при проек-

тировании устройств, их доклиническому исследованию и клиническому планированию вмешательства. Появилась и развивается тенденция использования полноценной цифровой модели клапана сердца и его окружения [12, 13]. Такой подход требует более детальной оценки индивидуальных особенностей трехмерной анатомии, нежели набор габаритных размеров, определяемых при рутинном исследовании. Однако и в современных исследованиях авторы часто ограничиваются получением данных лишь о геометрии непосредственно митрального клапана и его ближайшего окружения — межжелудочковой перегородки и части левого желудочка (ЛЖ) [14-17]. Полагая, что этих данных зачастую может оказаться недостаточно. Расположение папиллярных мышц и хорд, размеры и форма ЛЖ и ЛП могут значительно влиять на функционирование протезов клапанов, в особенности, транскатетерных.

В связи с этим, целью работы явился сравнительный анализ полученных методами ЭхоКГ анатомических параметров левых отделов сердца и митрального клапана в норме и при недостаточности ишемического генеза с последующим построением трехмерных моделей вариантов геометрии фиброзного кольца, левого предсердия, левого желудочка и его выводного отдела.

Материал и методы

Анатомию митрального клапана и левых отделов сердца исследовали с использованием трехмерной трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ на аппарате Philips iE33 (Philips Healthcare, США). Исследование выполняли у 30 пациентов двух групп: пациентов без клапанных пороков сердца (Группа I), которым данное исследование было показано по другим причинам ($n=15$), и с митральной недостаточностью IIIb типа (Группа II, $n=15$). Критериями включения в группу II были: ишемическая болезнь сердца с выраженной митральной недостаточностью ($ERO \geq 0,20 \text{ см}^2$, $\text{vena contracta} \geq 0,7 \text{ см}$, объем регургитации $\geq 30 \text{ мл}$, фракция регургитации $\geq 50\%$), признаки рестрикции одной/обеих створок по данным ЭхоКГ. Критерии исключения: сочетанный порок митрального клапана, митральная недостаточность другой этиологии (дисплазия соединительной ткани, ревматическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит, митральная недостаточность вследствие обструктивной гипертрофической кардиомиопатии). Характеристика групп пациентов приведена в таблице 1.

В исследовании получали три типа данных:

1) Пространственную конфигурацию фиброзного кольца митрального клапана, выделение которого производил эксперт — специалист ЭхоКГ. Для этого стандартными средствами программного обеспечения осуществляли расстановку референсных точек, характеризующих трехмерную структуру митраль-

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатель		Группа I	Группа II	P
Количество наблюдений		15	15	
Пол, м/ж, n (%)		9/6 (60/40)	10/5 (66,7/33,3)	0,705
Средний возраст, годы*		65,5 [62,0; 68,0]	68,0 [66,0; 70,0]	0,182
ППТ, м ² *		1,86 [1,77; 2,01]	1,82 [1,72; 1,98]	0,764
ФВ ЛЖ, %*		61,0 [58,0; 64,0]	40,0 [34,0; 49,0]	<0,001
Степень МН	Отсутствие, n (%)	10	0	0,001
	Незначительная, n (%)	5	0	0,014
	Умеренная, n (%)	0	0	-
	Выраженная, n (%)	0	15	<0,001
ФК по NYHA	I, n (%)	7	0	0,003
	II, n (%)	7	1	0,013
	III, n (%)	1	12	0,001
	IV, n (%)	0	2	0,143

Примечание: * — данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

Сокращения: МН — митральная недостаточность, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс сердечной недостаточности.

ного клапана, зону и высоту коаптации, расположение вершечек папиллярных мышц. Затем полученные данные экспортировали в виде набора координат для последующей цифровой обработки.

2) Геометрию левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) на разных уровнях. Для получения данных параметров исходные DICOM-файлы импортировали в программу Mimics. Затем выбирали плоскость, в которой находится фиброзное кольцо митрального клапана, которую сдвигали параллельно в сторону вершечки сердца или ушка левого предсердия на 15 и 10 мм, соответственно. После чего производили выделение замкнутого контура исследуемой камеры на необходимом уровне в полученных сечениях (рис. 1). Затем данную процедуру повторяли таким образом, чтобы полученные сечения располагались на всю глубину левого желудочка и левого предсердия. Всего было получено 4 набора кривых для ЛЖ, 3 набора кривых для ЛП, которые были использованы для построения модели.

3) Диаметр фиброзного кольца клапана аорты для выбора необходимой модели корня аорты, описанной в литературе [18].

Обработку полученных данных производили следующими способами:

1) Наборы точек, описывающие геометрию фиброзного кольца, импортировали в среду SciLab 4.1.2, где с использованием стандартных функций преобразования облака трехмерных точек и метода наименьших квадратов получали “усредненную” геометрию анализируемых объектов. По итогам данного анализа была получена пространственная геометрия нормальных фиброзных колец и колец, патологически измененных при митральной недостаточности.

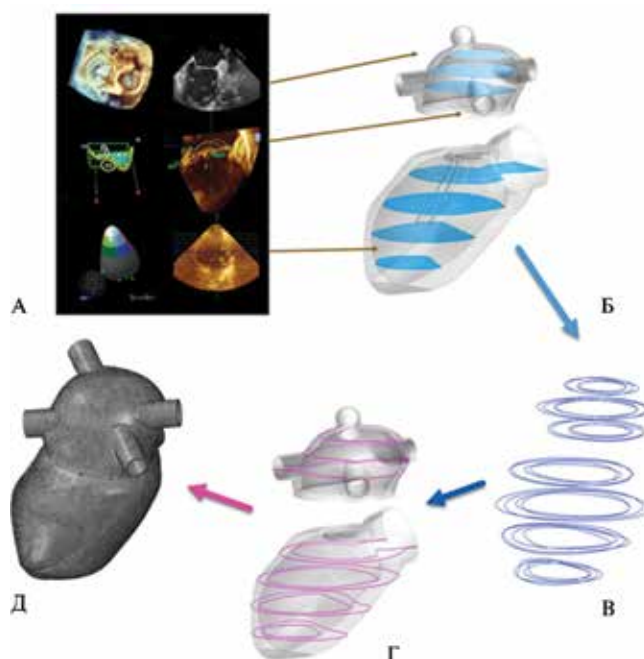


Рис. 1 (А, Б, В, Г, Д). Этапы построения компьютерной модели митрального клапана и его окружения в случае ишемической регургитации: **А** — получение исходных данных функциональных методов исследования, **Б** — выделение плоскостей для построения направляющих кривых, **В** — выделение кривых для контуров камер сердца для каждого пациента, **Г** — получение усредненных кривых для наружной и внутренней поверхности камер, **Д** — объединение кривых в поверхности и построение твердотельной модели анатомии “левого сердца”.

2) Замкнутые петли, описывающие геометрию левого предсердия и левого желудочка, экспортировали в виде кривых формата *.IGS в систему проектирования CATIA 5. Каждый набор кривых — для трех исследуемых групп и для пяти полученных срезов — усредняли с использованием инструментов данного

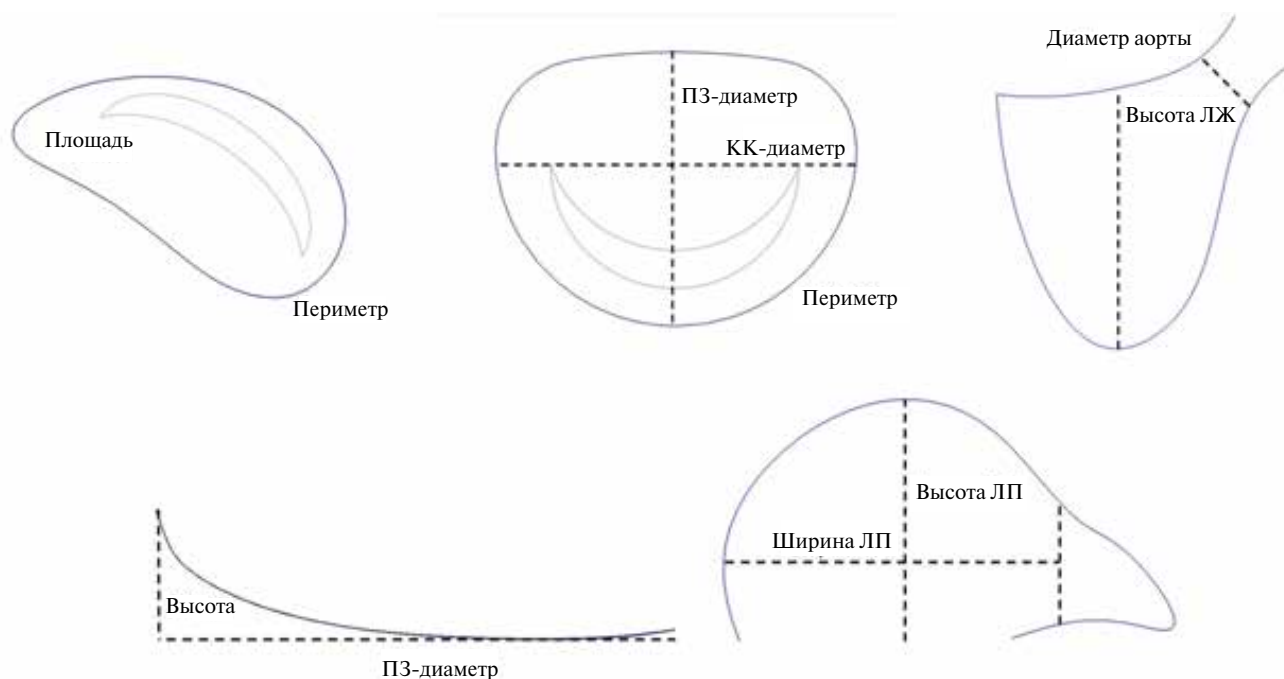


Рис. 2. Измеряемые количественные характеристики митрального клапана и его окружения.

программного обеспечения. Таким образом получали пространственную геометрию окружения митрального клапана на разных уровнях.

3) На основании статистического анализа диаметра фиброзного кольца клапана аорты выбирали наиболее подходящую модель корня аорты, объединяя ее с данными настоящего исследования в единую твердотельную компьютерную модель.

Полученные наборы кривых располагали в пространстве с учетом особенностей их получения и объединяли в трехмерные модели, характеризующие конкретный тип патологии. С использованием инструментов построения поверхностей САПР 5, полученные наборы кривых объединяли в две цельные тонкостенные модели: описывающие внутреннюю и наружную стенки полостей. После этого сшивка поверхностей позволила получить твердотельную модель с необходимыми толщинами стенок.

Для валидации полученных кривых и как следствие моделей в целом дополнительно измеряли стандартные габаритные размеры исследуемых элементов с последующим сравнением с литературными данными. Так, анализировали (рис. 2):

1) геометрические характеристики митрального клапана: межкомиссуральный (КК) диаметр, передне-задний (ПЗ) диаметр кольца, высота кольца, периметр фиброзного кольца, площадь кольца, площадь передней створки, площадь задней створки, объем тента створок, длина тента створок, угол передней створки, угол задней створки, непланарный угол, аорто-митральный угол, длина передне-боковой хорды, длина задне-медиальной хорды.

2а) геометрические показатели левого желудочка: высота, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ), конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), масса ЛЖ.

2б) геометрические показатели левого предсердия: продольный и поперечный размеры, площадь и объем левого предсердия.

Статистический анализ исследуемых параметров проводили с помощью пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Результаты для количественных признаков представлены как медиана и 25-й, 75-й процентиля, для качественных признаков в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения независимых групп использовали методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни для количественных признаков и хи-квадрат для качественных признаков. Статистически значимыми считали различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Полученные количественные характеристики геометрии митрального клапана и его окружения приведены в таблице 2. Сравнение параметров фиброзного кольца показало значительное увеличение основных диаметров в случае развития ишемической регургитации по сравнению с нормой — на 22% (межкомиссуральный) и 13% (передне-задний). Эти изменения, а также значительное увеличение периметра и площади фиброзного кольца — на 28% и 79%, соответственно, — указывают, что дилатация имеет неравномерный характер, но охватывает весь митраль-

Таблица 2

Характеристика геометрии митрального клапана

Показатель	Группа I	Группа II	P
КК диаметр, мм	36,5 [35,0; 39,2]	44,7 [43,0; 47,0]	0,003
ПЗ диаметр, мм	28,0 [27,5; 39,0]	33,9 [32,6; 43,8]	0,001
Периметр кольца, мм	112,0 [105,0; 129,1]	145,8 [139,3; 178,1]	<0,001
Площадь кольца, см ²	7,7 [5,7; 14,3]	13,4 [12,9; 22,2]	<0,001
Высота кольца, мм	6,2 [4,7; 9,5]	9,6 [7,9; 12,5]	0,001
Площадь передней створки, см ²	6,1 [5,2; 7,4]	12,0 [10,0; 14,9]	<0,001
Площадь задней створки, см ²	4,1 [3,6; 5,0]	8,3 [6,1; 13,2]	<0,001
Объем тента створок, мл	3,2 [2,1; 3,6]	7,4 [3,7; 10,2]	<0,001
Высота тента створок, мм	7,5 [6,8; 9,5]	12,6 [9,6; 14,2]	<0,001
Угол передней створки*	25,6 [20,0; 28,0]	32,3 [22,1; 35,6]	<0,001
Угол задней створки*	38,0 [29,2; 44,1]	51,1 [38,7; 56,7]	<0,001
Непланарный угол*	130,2 [124,0; 148,1]	149,7 [130,5; 159,4]	<0,001

Примечание: * — данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

Таблица 3

Характеристика геометрии левого желудочка

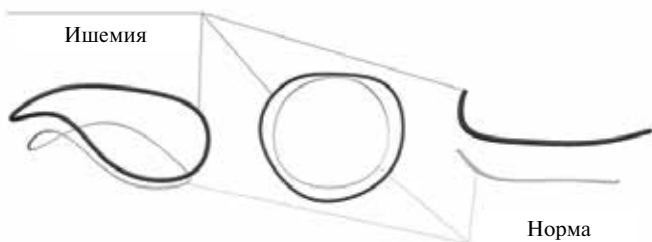


Рис. 3. Соотношение усредненной геометрии фиброзного кольца в группах "Норма" и "Ишемия" — изометрический вид, вид сверху из ЛП, вид сбоку (кольцам придана условная толщина для удобства визуализации).

Показатель	Группа I	Группа II	P
КДР ЛЖ, мм	48,0 [45,0; 49,0]	57,0 [56,0; 60,0]	<0,001
КДО ЛЖ, мл	95,0 [80,0; 105,0]	217,0 [191,0; 225,0]	<0,001
КСО ЛЖ, мл	40,5 [28,7; 55,0]	112,0 [98,0; 123,0]	<0,001
ММЛЖ, г	140,0 [120,0; 170,0]	353,9 [293,6; 399,6]	<0,001
МЖП, мм	9,0 [8,0; 10,0]	13,0 [13,0; 13,0]	<0,001

Примечание: данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ММ — масса миокарда, МЖП — межжелудочковая перегородка.

Таблица 4

Характеристика геометрии левого предсердия

Показатель	Группа I	Группа II	P
Высота, мм	38,0 [36,0; 43,0]	58,0 [55,5; 59,0]	<0,001
Ширина, мм	39,0 [38,0; 47,0]	59,5 [57,5; 61,0]	<0,001
Объем ЛП, мл	40,0 [30,0; 55,0]	174,0 [165,3; 177,6]	<0,001
Площадь ЛП, см ²	20,0 [18,0; 26,0]	34,8 [33,1; 35,5]	<0,001

Примечание: данные представлены как Ме (25-й; 75-й процентиля).

ный клапан. Данный результат подтвержден и качественным анализом при сравнении усредненной геометрии фиброзного кольца в норме и при ишемической недостаточности митрального клапана (рис. 3).

Кроме того, при митральной недостаточности наблюдается двукратное увеличение площади обеих створок, а также высоты и объема тента створок. Угол передней створки возрастает на 30%, задней — на 34% (табл. 2).

Достоверно увеличиваются объемные показатели левого желудочка, в наибольшей степени — КСО ЛЖ — в 2,8 раза, соответственно, в 2,5 раза увеличена масса миокарда (табл. 3). В несколько меньшей степени — в 1,5 раза — увеличиваются размеры левого предсердия; однако объем ЛП при этом возрастает более чем в 4 раза (табл. 4).

В целом, статистический анализ всех исследуемых показателей — размеров фиброзного кольца, геометрических параметров левого желудочка и левого предсердия — выявил достоверные различия ($p < 0,001$) при сравнении двух исследуемых групп.

Обсуждение

В основу работы был положен сравнительный 3D-эхокардиографический анализ левых отделов

сердца при отсутствии патологии митрального клапана и при выраженных гемодинамических нарушениях на нем вследствие патологии левого желудочка. Учитывая тот факт, что основными кандидатами для транскатетерной имплантации митрального клапана являются пациенты высокого риска с рестриктивным типом митральной недостаточности (МН), выбор данной группы определен целью максимального приближения разрабатываемой модели самораскрывающегося биопротеза к реальной анатомической ситуации.

Анализ полученных данных демонстрирует существенные морфологические различия геометрических характеристик камер сердца в норме и при рестрик-

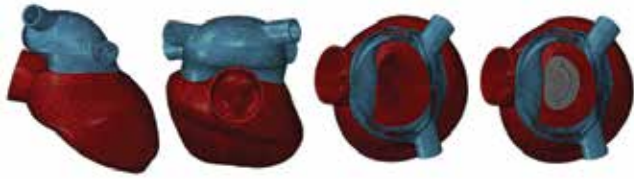


Рис. 4. Компьютерная трехмерная модель "левой" половины сердца: ЛЖ, ЛП, упрощенная модель клапана аорты и митрального клапана.

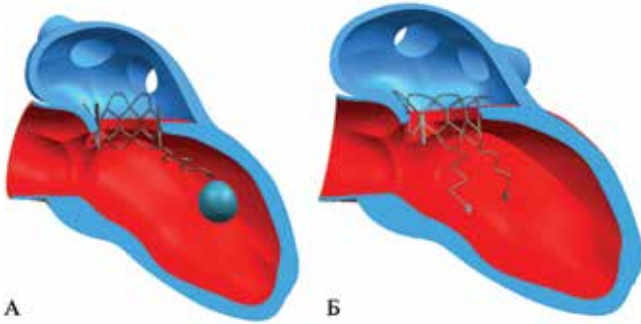


Рис. 5 (А, Б). Применение трехмерной модели левых отделов сердца для разработки транскатетерного клапана сердца. Виртуальная имплантация устройства. **А** — исходный концепт саморасправляющегося каркаса в позиции митрального клапана. **Б** — конструкция после корректировки.

тивном типе МН. Ожидаемо наблюдали увеличение объемов ЛЖ и размеров ЛП, связанное с наличием регургитации, согласующееся с данными литературы [19, 20] и обусловленное патофизиологией данного клапанного порока. При этом, значимое увеличение объемов ЛЖ — более чем в 2 раза — сопряжено с большей сферичностью ЛЖ, чем в норме. Кроме того, увеличение размеров ЛП в 1,5 раза также сочетается с изменением его геометрии в сторону сферы. Данные особенности могут носить определяющий характер при проектировании инновационных изделий для митральной позиции — саморасправляющихся транскатетерных протезов. Фиксация подобных конструкций осуществляется за счет упора элементов каркаса в стенки камер и элементы клапанного комплекса, оказывающие непосредственное влияние на функционирование и безопасность их применения — недостаточно надежное закрепление или его нарушение может приводить к дислокации и дисфункции клапана. С другой стороны, "обратное" ремоделирование геометрии ЛЖ и ЛП, вызванное восстановлением гемодинамики левых отделов сердца, может также привести к нежелательной деформации опорного каркаса в зонах выше и ниже митрального клапана и нарушить его работу. Поэтому протяженные, комплексные системы, фиксация которых осуществляется за счет ЛЖ и/или ЛП, могут демонстрировать ухудшение пропускной и/или замыкательной функции в отдаленном периоде.

Геометрия фиброзного кольца и створчатого аппарата митрального клапана также различалась между

группами, однако в целом трехмерная структура была сохранена, что согласуется с данными литературы [21]. Увеличение размеров клапана в результате ишемического воздействия приводит к глобальному изменению геометрии, однако сохранение непланарности определяет рекомендуемую форму медицинских изделий для данной позиции — также непланарную. Данное замечание касается в большей мере колец и устройств для пластики МК, однако может быть применимо и для клапанов, в том числе, транскатетерных.

При сравнении основных геометрических характеристик с литературными данными очевидна валидность проведенного исследования. Количественные характеристики камер сердца — габариты и масса — соответствуют диапазонам значений, приведенных в аналогичных исследованиях для нормы и патологии. Так, межкомиссуральный и передне-задний диаметры по данным литературы составили 43,9–44,9 и 37,8–42,3 в случае ишемической МН, тогда как для нормы — 37,1 и 31,0, соответственно [22–27]. Важной характеристикой геометрии левого желудочка является толщина его стенок, определяющая массу и как следствие степень гипертрофии миокарда данной камеры. В работе Baltabaeva A, et al. исследования анатомии ЛЖ методом трансторакального ЭхоКГ было показано, что диапазон нормальных значений толщин стенок составляет 6,6–12,1 мм [28]. Полученные нами данные согласуются с работой этих авторов, что подтверждает валидность результатов.

Итогом настоящего исследования стала трехмерная компьютерная модель, созданная на основе полученных параметров геометрии ЛЖ, ЛП и митрального клапана, отражающая анатомию при рестриктивном типе МН (рис. 4).

Модель учитывает изменения, возникающие в "левом сердце" в результате развития данной патологии, и может быть использована в задачах проектирования, анализа и прогнозирования работы медицинских устройств, предназначенных для данной позиции.

Так, например (рис. 5), уже на этапе разработки концепта имплантируемого устройства (в данном случае — транскатетерного саморасправляющегося протеза митрального клапана) первоначальные недостатки конструкции — избыточная высота стоек, дефицит ячеек манжеты, неадекватное расположение фиксирующих элементов в желудочковой зоне — могут быть выявлены и устранены еще до реализации опытных образцов. В то же время, очевидно, что угол наклона части манжеты, прилегающий к зоне митрально-аортального контакта, соответствует анатомическим структурам, так же как и часть корпуса, примыкающая к фиброзному кольцу в подстворчатом пространстве. Такие испытания в модели *in silico* позволяют значительно ускорить и удешевить этап разработки устройств подобного типа.

Кроме того, на основе полученной компьютерной модели левых отделов сердца возможно создание полноразмерных макетов, тестовых систем и фантомов методами 3D-печати или отливки для отработки новых методик, оценки производительности и безопасности прототипов изделий. Такой подход широко применяют в интервенционной кардиологии при отработке доступов и испытаниях доставочных систем протезов или стентов.

Заключение

Исследование характеристик митрального клапана и левых отделов сердца методом трехмерной

трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии обеспечивает получение исходного комплекса данных, необходимых для создания трехмерных компьютерных моделей данной анатомической области в норме и при различных патологических состояниях. Такие модели могут быть использованы при разработке конструкций имплантируемых устройств, предварительных испытаниях медицинских изделий, а также в обучающих целях.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (грант 16-15-10315).

Литература

- Cribier A, Durand E, Elchaninoff H. Patient selection for TAVI in 2014: is it justified to treat low-or intermediate-risk patients? The cardiologist's view. *EuroIntervention* 2014; 10 (Suppl U): U16-21. doi: 10.4244/EIJV10SUA3.
- Kappetein AP, Osnabrugge RL, Head SJ. Patient selection for TAVI in 2014: is there a justification for treating low- or intermediate-risk patients? The surgeon's view. *EuroIntervention* 2014; 10 (Suppl U): U11-5. doi: 10.4244/EIJV10SUA2.
- Maisano F, Buzzatti N, Taramasso M, et al. Mitral transcatheter technologies. *Rambam Maimonides Med J*. 2013; 4 (3): e0015. doi:10.5041/RMMJ.10115.
- Zamorano JL, González-Gómez A, Lancellotti P. Mitral valve anatomy: implications for transcatheter mitral valve interventions. *EuroIntervention* 2014; 10 (Suppl U): U106-11. doi: 10.4244/EIJV10SUA15.
- Gonzalez-Gomez A, Fernandez-Santos S, Fernandez-Golfín C, et al. Mitral valve anatomy: pre-procedural screening and imaging techniques. *EuroIntervention* 2015; 11: 32-6. doi: 10.4244/EIJV11SWA8.
- Ramlawi B, Gammie JS. Mitral valve surgery: current minimally invasive and transcatheter options. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2016; 12 (1): 20-26. doi: 10.14797/mdcj-12-1-20.
- Debonnaire P, Palmen M, Marsan NA, et al. Contemporary imaging of normal mitral valve anatomy and function. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 455-64. doi: 10.1097/HCO.0b013e328354d7b5.
- Garbi M, Monaghan MJ. Quantitative mitral valve anatomy and pathology. *Echo Research and Practice* 2015; 2 (3): 63-72. doi: 10.1530/ERP-15-0008.
- Biaggi P, Jedrzkiewicz S, Gruner C, et al. Quantification of mitral valve anatomy by three-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve prolapse predicts surgical anatomy and the complexity of mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 758-65. doi: 10.1016/j.echo.2012.03.010.
- Foster GP, Isselbacher EM, Rose GA, et al. Accurate localization of mitral regurgitant defects using multiplane transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1025-31. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00084-8.
- Omran AS, Arifi AA, Mohamed AA. Echocardiography of the mitral valve. *Journal of the Saudi Heart Association* 2010; 22 (3): 165-70. doi: 10.1016/j.jsha.2010.04.001.
- Ovcharenko E, Klyshnikov K, Yuzhalin A, et al. Modeling of transcatheter aortic valve replacement: patient specific vs general approaches based on finite element analysis. *Computers in Biology and Medicine* 2016; 69:29-36. doi: 10.1016/j.combiomed.2015.12.001.
- Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Savrasov GV, et al. Predicting the outcomes of transcatheter aortic valve prosthesis implantation based on the finite element analysis and microcomputer tomography data. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8 (1): 82-92. Russian (Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В. и др. Прогнозирование результатов имплантации транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов и данных микрокомпьютерной томографии. Современные технологии в медицине 2016; 8 (1): 82-92). doi: http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.11.
- Jassar AS, Brinster CJ, Vergnat M, et al. Quantitative mitral valve modeling using real-time three-dimensional echocardiography: technique and repeatability. *Ann Thorac Surg* 2011; 91 (1): 165-71. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.034.
- Pouch AM, Jackson BM, Lai E, et al. Modeling the myxomatous mitral valve with three-dimensional echocardiography. *Ann Thorac Surg* 2016; 102 (3): 703-10. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.087.
- Toma M, Bloodworth CH 4th, Einstein DR, et al. High-resolution subject-specific mitral valve imaging and modeling: experimental and computational methods. *Biomech Model Mechanobiol* 2016; 15 (6): 1619-30. doi: 10.1007/s10237-016-0786-1.
- Dolgov VV, Ovcharenko EA, Klyshnikov KY, et al. Automated method to analyze geometry and topology of mitral valve fibrous ring. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8 (2): 22-30. Russian (Долгов В.Ю., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю. и др. Автоматизированный метод анализа геометрии и топологии фиброзного кольца митрального клапана. Современные технологии в медицине 2016; 8 (2): 22-30). doi: 10.17692/stm2016.8.2.03.
- Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Vlad AR, et al. Computer-aided design of the human aortic root. *Comput Biol Med* 2014; 54: 109-15. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.08.023.
- Cherniavsky AM, Razumakhin RA, Efendiev VU, et al. Remote results of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation in patients with normal left ventricle function. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2015; 19 (2): 63-71. Russian (Чернявский А.М., Разумахин Р.А., Эфендиев В.У. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения умеренной ишемической митральной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Патология кровообращения и кардиохирургия 2015; 19 (2): 63-71). http://journalmeshalkin.ru/index.php/heartjournal/article/view/225/225.
- Irvine T, Li X, Sahn D, et al. Assessment of mitral regurgitation. *Heart* 2002; 88 (4): 11-9. doi: 10.1136/heart.88.suppl_4.iv11.
- Thériault-Lauzier P, Mylotte D, Dorfmeister M, et al. Quantitative multi-slice computed tomography assessment of the mitral valvular complex for transcatheter mitral valve interventions part 1: systematic measurement methodology and inter-observer variability. *EuroIntervention* 2016; 12 (8): 1011-20. doi: 10.4244/EIJV15M11_09.
- Maffessanti F, Gripari P, Pontone G, et al. Three-dimensional dynamic assessment of tricuspid and mitral annuli using cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14 (10): 986-95. doi: 10.1093/ehjci/et004.
- Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, et al. A study of functional anatomy of aortic mitral valve coupling using 3D matrix transesophageal echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (1): 24-31. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.785907.
- Alkadhi H, Desbiolles L, Stolzmann P, et al. Mitral annular shape, size, and motion in normals and in patients with cardiomyopathy: evaluation with computed tomography. *Invest Radiol* 2009; 44: 218-25. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181994a73.
- Ormiston JA, Shah PM, Tei C, et al. Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation* 1981; 64: 113-20. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.64.1.113.
- Flachskampf FA, Chandra S, Gaddipati A, et al. Analysis of shape and motion of the mitral annulus in subjects with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13 (4): 277-87. doi: http://dx.doi.org/10.1067/mje.2000.103878.
- Rusted IE, Scheffley CH, Edwards JE. Studies of the mitral valve. I. Anatomic features of the normal mitral valve and associated structures. *Circulation* 1952; 6: 825-31. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.6.6.825.
- Baltabaeva A, Marciniak M, Bijnens B, et al. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodeling in mild to moderate hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9 (4): 501-8. doi: 10.1016/j.euje.2007.08.004.

ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЦИРКУЛЯРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Оршанская В. С., Каменев А. В., Белякова Л. А., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С.

Цель. Изучить выраженность электроанатомического субстрата (ЭАС) в левом предсердии (ЛП) методом контактного картирования высокой плотности и оценить прогностическую способность ЭАС в определении риска рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после циркулярной радиочастотной катетерной изоляции (РЧКИ) легочных вен (ЛВ) у пациентов с ФП в проспективном обсервационном исследовании.

Материал и методы. В исследование включено 181 пациент с симптомной, ФП (142 с пароксизмальной, 39 с персистирующей), которым проводилась циркулярная РЧКИЛВ. Интраоперационно всем пациентам было выполнено биполярное контактное картирование высокой плотности ЛП и идентифицированы зоны миокарда сниженной вольтажности в спектре амплитуд $\leq 0,75$ мВ, ассоциированные с замедлением скорости проведения электрического импульса менее 1 м/с. Данные зоны были помечены как ЭАС, после чего была измерена их относительная площадь. Длительность клинического наблюдения за пациентами составила не менее 3 лет, во время которого производился учет рецидивов и повторных интервенционных вмешательств.

Результаты. Относительная площадь ЭАС составила $13,8 \pm 10,3\%$ в группе ПФП и $29,6 \pm 18,5\%$ в группе Пер ФП ($p=0,02$). В течение среднего периода наблюдения 32 ± 7 мес., рецидив ФП после циркулярной РЧКИ ЛВ имел место у 69 (38%) пациентов. Повторное интервенционное лечение проводилось 51 (28%) пациентам. После повторной циркулярной РЧКИ ЛВ рецидив ФП был диагностирован у 31 (19%) пациентов. По результатам многовариантного регрессионного анализа параметр ЭАС оказался единственным независимым предиктором рецидива ФП после циркулярной РЧКИ ЛВ ($HR 1,05$, $p=0,02$). При увеличении относительной площади ЭАС на 10% риск рецидива ФП после циркулярной РЧКИ ЛВ возрастает в 1,6 раз. В случае возникновения рецидива после повторного интервенционного лечения прогностическая значимость ЭАС оказалась еще выше ($HR = 1,09$, $p=0,0018$). При увеличении относительной площади ЭАС на 10% риск рецидива ФП после повторной циркулярной РЧКИ ЛВ возрастает в 2,4 раза.

Заключение. ЭАС является независимым предиктором рецидива ФП после циркулярной изоляции легочных вен. Данный параметр может иметь важное значение дальнейшей разработки методов персонализации и определения оптимальной стратегии интервенционного лечения пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, циркулярная изоляция легочных вен, риск рецидива фибрилляции предсердий, контактное картирование высокой плотности, электроанатомический субстрат.

ФГБУ Северо-Западный медицинский научно-исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург.

Оршанская В. С.* — кардиолог-электрофизиолог отделения рентгенохирургических нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 2, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, Каменев А. В. — сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 2, м.н.с., научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, Белякова Л. А. — к.т.н., в.н.с. Института экспериментальной медицины, научно-исследовательской лаборатории математического моделирования, Михайлов Е. Н. — кардиолог-электрофизиолог отделения рентгенохирургических нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 1, руководитель научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции, научно-исследовательского отдела аритмологии, д.м.н., Лебедев Д. С. — сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 2, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела аритмологии, ФГБУ СЗФМИЦ имени В. А. Алмазова.

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

ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий, РЧКИ ЛВ — радиочастотная катетерная изоляция легочных вен, ЭАС — электроанатомический субстрат.

Рукопись получена 22.05.2017
Рецензия получена 24.05.2017
Принята к публикации 31.05.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 82–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>

LEFT ATRIAL ELECTROANATOMIC SUBSTRATE AS A PREDICTOR OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE AFTER CIRCULAR RADIOFREQUENCY PULMONARY VEINS ISOLATION. OBSERVATIONAL PROSPECTIVE STUDY RESULTS

Orshanskaya V. S., Kamenev A. V., Belyakova L. A., Mikhaylov E. N., Lebedev D. S.

Aim. To evaluate an extent of left atrial (LA) electroanatomical substrate (EAS) by the method of high density contact mapping in patients with atrial fibrillation (AF) and estimate its impact on recurrence rate following circular radiofrequency pulmonary veins (PV) isolation in prospective observational study.

Material and methods. Totally 181 high symptomatic subjects with paroxysmal (142 pts) and persistent (39 pts) AF, who underwent circular RF PVI were enrolled. We created and prospectively analyzed LA electroanatomical high density bipolar maps. Bipolar signals ≤ 0.75 mV, associated with local conduction velocity delay < 1 m/s were tagged on LA maps and considered as EAS. Relative EAS areas outside PV ostia were consistently measured. All of the patients were followed up at least for 3 years and AF recurrence rate and redo procedures were recorded.

Results. A mean relative EAS area was $13.8 \pm 10.3\%$ and $32.6 \pm 18.5\%$ in patients with paroxysmal and persistent AF, respectively ($P=0,02$). During a mean follow-up of 32 ± 7 months, AF recurrence was diagnosed in 69 (38%) of patients. Following a redo ablation in 51 (28%) of patients, subsequent AF recurrence developed in 31 pts (19%). Multivariate analysis showed that only relative EAS areas was independently associated with AF recurrence ($HR 1.05$, $CI 95\% 1.02-1.09$, $P=0.002$) and each 10% increase in the extent of relative EAS area was associated with a 1.6-fold elevation of AF recurrence rate after the index ablation. But the impact of the EAS on clinical outcome after redo ablation was even higher ($HR = 1,09$, $p=0,0018$) and each 10% increase in the extent of relative EAS area was associated with a 2.4-fold elevation of AF recurrence rate after a redo ablation.

Conclusion. The present study suggests that an extent of LA EAS in patients undergoing PVI — is a significant and independent predictor of AF recurrence. This

data can have important role for further development and personalization of strategy of interventional treatment in patients with AF.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 82–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>

Key words: atrial fibrillation, circular isolation of pulmonary veins, risk of atrial fibrillation relapse, high density contact mapping, electroanatomical substrate.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Катетерная абляция, направленная на элиминацию венозных триггеров нарушения ритма, является стандартным методом лечения симптомной, рефрактерной к антиаритмической терапии фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи в интервенционном лечении ФП, высокая частота рецидивирования аритмии может быть связана не только с проблемой реконнекции легочных вен (ЛВ) [3, 4]. В экспериментальных и клинических исследованиях было доказано, что процессы формирования восприимчивого предсердного субстрата с патологическими электрофизиологическими свойствами, предрасполагая миокард предсердий к развитию микро-*re-entry*, также играют ключевую роль в запуске и поддержании ФП [5–8]. В 2005г группой Verma, et al. впервые были оценены негативная прогностическая значимость обширных рубцовых зон снижения вольтажа, “электрической тишины” и связанный с этим высокий риск рецидива после изоляции ЛВ [9]. Хотя сходные данные были обнаружены в ряде клинических исследований, по результатам которых выраженность рубцовых зон в левом предсердии также является негативным прогностическим индикатором отдаленной свободы от рецидива ФП [10–15], методика стратификации риска рецидива ФП на основании картирования электроанатомического субстрата не разрабатывалась. Визуализация аритмогенного субстрата в предсердиях и уточнение его прогностической ценности для определения риска рецидива ФП после циркулярной абляции ЛВ позволит выявить пациентов высокого риска рецидива и персонализировать выбор дальнейшей стратегии лечения.

Материал и методы

В исследование включен 181 пациент с симптомной, рефрактерной к антиаритмической терапии ФП, которым проводилась циркулярная РЧКИ ЛВ. Из них у 142 пациентов имела место пароксизмальная ФП, у 39 — персистирующая ФП. В составе клинических характеристик пациентов (табл. 1) детально фиксировались подробности анамнеза ФП и ассоциированных заболеваний. Интраоперационно всем пациентам было выполнено контактное картирование высокой плотности эндокардиальной поверхности левого предсердия (ЛП) и идентифицированы зоны миокарда сниженной вольтажности в спектре амплитуд $\leq 0,75$ мВ, ассоциированные с замедлением скорости проведения электрического импульса менее 1 м/с. Данные зоны были помечены как электроанатомиче-

ский субстрат (ЭАС), после чего была измерена их относительная площадь. Длительность клинического наблюдения составила не менее года, во время которого производился учет рецидивов, их времени, вида, и учет повторных интервенционных вмешательств.

Методика картирования. Для картирования высокой плотности окружной изоляции ЛВ и/или абляции ЛП использовалась нефлюороскопическая система трехмерной эндокардиальной навигации CARTO 3 (Biosense Webster, США). Абляционно-картирующий электрод NaviStar ThermoCool (Biosense Webster, США) вводился в ЛП. В качестве референта для выполнения картирования использовалась одна из пар 10-полюсного электрода, позиционированного в коронарном синусе. Если пациент имел ФП, проводилась электрокардиоверсия. На синусовом ритме выполнялось контактное картирование эндокардиальной поверхности ЛП с анатомической трехмерной реконструкцией в режиме “быстрого анатомического картирования” (FAM) с уровнем разрешения реконструкции 14. Одновременно проводилось построение активационных и амплитудных карт ЛП высокой плотности в режиме мануальной регистрации точек “point by point”, плотность набора точек была стандартизирована порогом интерполяции цвета 5 мм. Амплитудные и биполярные карты были проанализированы в режиме “offline”. Параметры проведения электрического импульса определялись путем пятикратного измерения дистанции и времени активации между двумя соседними точками в проекции вектора активации, результат усреднялся и производился расчет средней скорости проведения в каждой зоне. Расчет скоростных параметров производился исходя из параметров LAT (Local Activation Time) и дистанции между соседними точками в проекции вектора активации на изохронной карте ($V = \text{Distance} / \Delta \text{LAT}$) (рис. 1). При сопоставлении вольтажных и активационных карт были идентифицированы зоны миокарда сниженной вольтажности в спектре амплитуд $\leq 0,75$ мВ, ассоциированные с замедлением скорости проведения электрического импульса менее 1 м/с. Данные зоны были помечены как электроанатомический субстрат (ЭАС), после чего была измерена их относительная площадь по функции программного обеспечения навигационной системы “area measurement” (рис. 2).

Катетерная циркулярная абляция ЛВ. Радиочастотным (РЧ) током (генератор Stockert, Biosense Webster, США; воздействие с параметрами 43°C , 30–40 Ватт) с помощью 3,5 мм абляционного катетера с откры-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика	Пароксизмальная	Персистирующая	p
Возраст, лет	56,7±9	53±9	NS
Мужчины, n (%)	86 /61%	23/59%	
Число пациентов, n	142	39	
Длительность анамнеза, лет	8,2±5,3	9,8±6	0,05
Максимальная длительность пароксизма или персистирования	41,7±37 часов	7,9±7,1 месяцев	
Симптомность по EHRA (баллы)	3±1	3±1	NS
Резистентность к ААП	2±1	3±1	0,004
Прием амиодарона, n (%)	95 (67%)	33 (85%)	
Диаметр ЛП, мм	42,3±4,1	45,8±3,4	
Lone, n (%)	38/27%	3/8%	
ГБ, n (%)	110/92%	35/90%	
ИБС (ПИКС, ЧТКА, АКШ)	14/10%	7/18%	
ИМТ кг/м. кв	29±5	30±5	NS
СД II типа, n, (%)	25/18%	9/23%	
АИТ, ГЗТ, n (%)	12/9%	4/10%	
АМИТ, n (%)	12/9%	10/26%	
ДСУ, n (%)	8/7%	7/18%	
СССУ/ПЭКС, n (%)	2/1%	3/8%	
ХОБЛ, n (%)	11/8%	4/10%	
Системные тромбозмболии	18/13%	15/39%	
CHADS2 (баллы)	1,3±1	2±1,2	0,008
CHA2DS2VASc (баллы)	1,9±1,3	2,7±1,4	0,009

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, АИТ — аутоиммунный тиреоидит, ГЗТ — гормональная заместительная терапия, АМИТ — амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз в анамнезе, ДСУ — дисфункция синусового узла, СССУ — синдром слабости синусового узла, ИМТ — индекс массы тела, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ААТ — антиаритмическая терапия, симптомность EHRA (баллы) — шкала клинической тяжести фибрилляции ФП European Heart Association.

тым контуром орошения (скорость орошения электрода физиологическим раствором 17–30 мл/мин, насос CoolFlow, Biosense Webster, США), наносились повреждения миокарда предсердий (длительность воздействия в одной точке 30–60 сек) с окружением коллекторов левых и правых ЛВ, отступая минимум 5 мм от края устьев. Электрическая изоляция ЛВ верифицировалась с помощью циркулярного диагностического электрода (Lasso 2515, Biosense Webster, США) в сочетании с интенсивным картированием внутри коллекторов ЛВ в 10–15 точках, дополнительно проводилась стимуляция аблационного электрода из устьев всех ЛВ силой тока до 10 мА. При наличии проведения в ЛВ проводились дополнительные абляции до завершения изоляции. Всем пациентам проводилась окружная изоляция ЛВ во время первой процедуры абляции.

Наблюдение. Длительность клинического наблюдения составила не менее трех лет, во время которого производился учет рецидивов, их времени, вида, и учет повторных интервенционных вмешательств. После катетерной абляции антикоагулянтная терапия варфарином или новыми пероральными антикоагулянтами продолжалась как

минимум 3 мес., по истечении этого срока антикоагулянт отменялся у пациентов с риском по шкале CHADS 0 или 1. Антиаритмическая терапия была продолжена как минимум на 3 мес. с последующей попыткой отмены в случае отсутствия эпизодов аритмии. При рецидивах нарушений ритма антиаритмическая терапия возобновлялась тем же препаратом или его заменой на другой. Методами выявления рецидивов аритмии являлись холтеровское мониторирование ЭКГ каждые 3 мес., и регистрация ЭКГ рутинно 1 раз/мес. и/или при появлении клинической симптоматики. Любой эпизод ФП или предсердной тахикардии длительностью более 30 секунд, зарегистрированный на ЭКГ, рассценивался как рецидив аритмии. Амбулаторные визиты к врачу проводились с интервалом 1 раз в 3 мес. в течение всего времени наблюдения. Также проводился опрос пациентов по телефону в случае пропущенных визитов и рекомендовалось посещение врача. В случае проживания пациентов в удаленных регионах связь с ними поддерживалась по телефону и с помощью электронной почты.

Повторные абляции. Повторная абляция выполнялась пациентам с симптомным рецидивом аритмии,

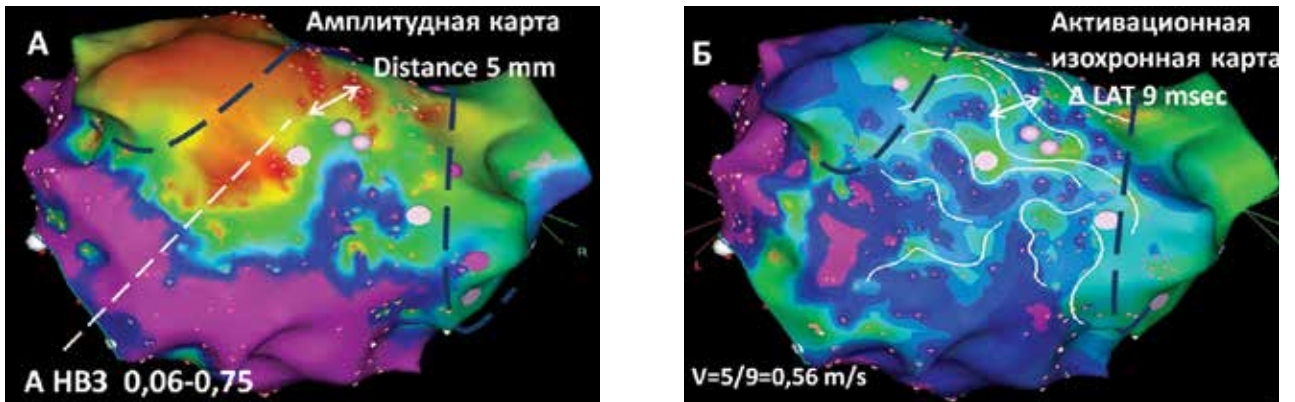


Рис. 1 (А, Б). Амплитудная (А) и активационная изохронная (Б) карты. Расчет локальных скоростных параметров.

Примечание: При сопоставлении вольтажных и активационных карт были выявлены зоны миокарда сниженной вольтажности, ассоциированные с замедлением скорости проведения электрического импульса менее 1 м/с. Данные зоны были помечены как электроанатомический субстрат (ЭАС), после чего была измерена их относительная площадь.

Сокращения: HB3 — низковольтные зоны с амплитудой эндограммы $\leq 0,75$ мВ, LAT — local activation time, V — локальная скорость проведения электрического импульса, Distance — дистанция между стандартизированными точками.

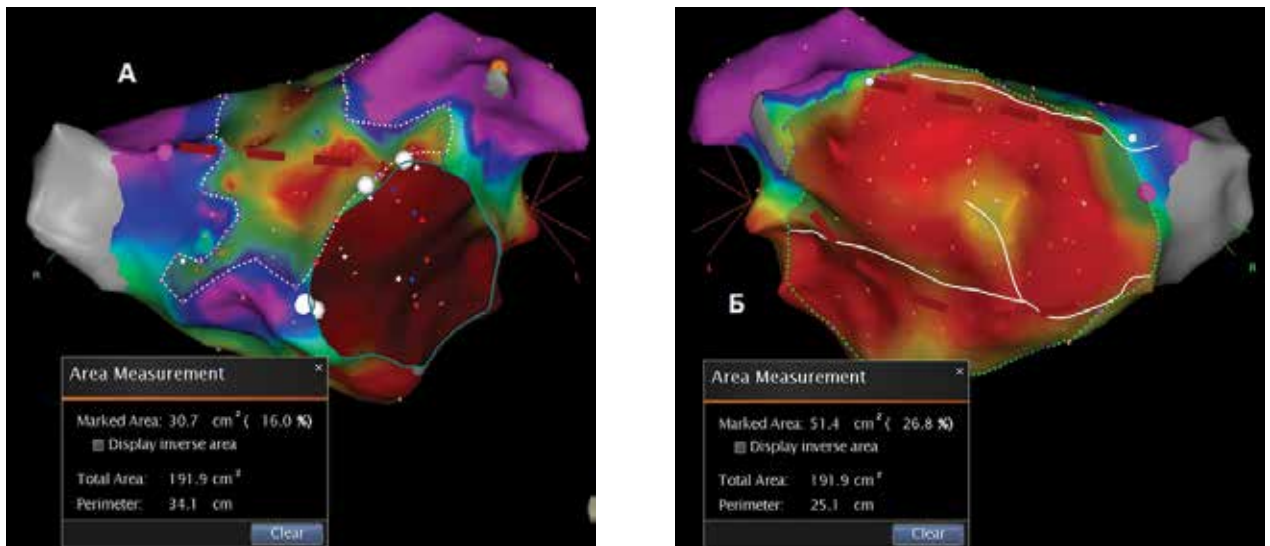


Рис. 2. Измерение относительной площади электроанатомического субстрата.

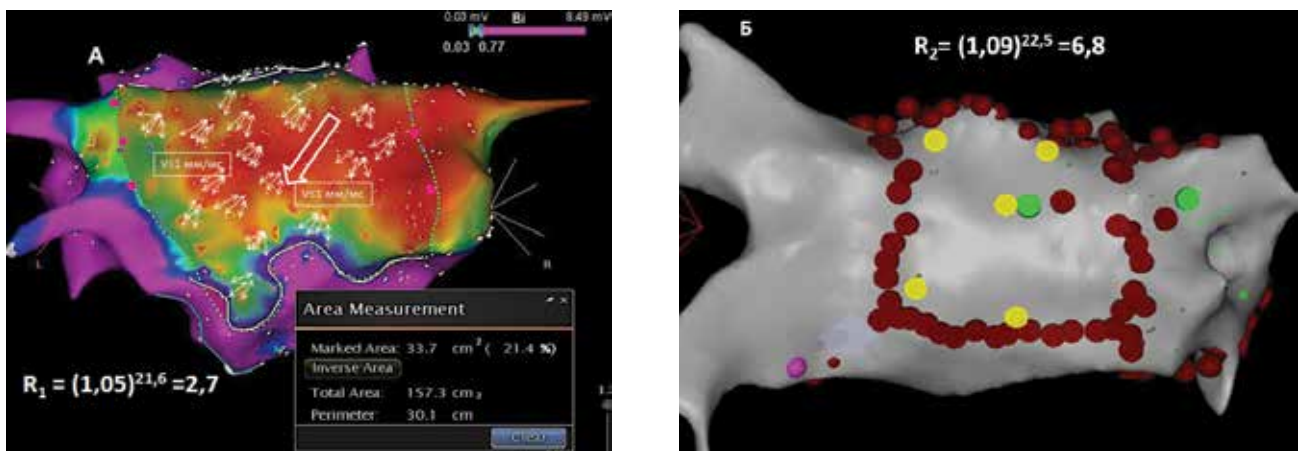


Рис. 4 (А, Б). Методика определения относительного риска рецидива ФП и персонализация дальнейшей стратегии лечения (объяснение в тексте).

А. Идентификация и измерение ЭАС в ЛП.

Примечание: Идентификация и измерение зон ЭАС, ассоциированных с патологическими электрофизиологическими свойствами (локальным замедлением проведения $v \leq 1$). Расчет скоростных параметров производится исходя из параметров LAT (Local Activation Time) и дистанции между соседними стандартизированными точками в проекции вектора активации ЛП (большая стрелка).

Б. Персонализация протокола оперативного вмешательства.

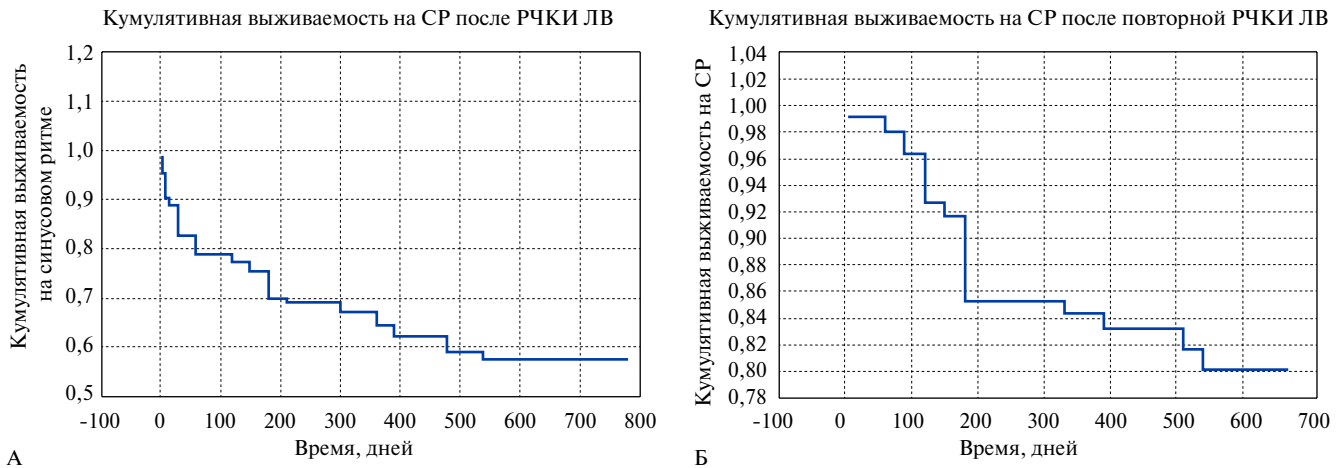


Рис. 3. Кумулятивная частота выживаемости на синусовом ритме после первичной (А) и повторной (Б) циркулярной РЧКИ ЛВ.

рефрактерным к одному-двум антиаритмическим препаратам IC класса. Во время повторной абляции оценивалось восстановление проведения в ЛВ, проводилась повторная изоляция ЛВ до достижения двунаправленной блокады проведения.

Наблюдение. Схема наблюдения и методика выявления рецидивов ФП после повторной абляции была такой же, как и после первой изоляции легочных вен.

Статистический анализ. Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования проводился с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура пошагового одно — и многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Результаты и обсуждение

Относительная площадь зон ЭАС (в % по отношению к общей площади ЛП) была измерена у всех пациентов, полученные данные ($\text{Среднее} \pm \text{SD}$) показаны в таблице 2. Наиболее частой локализацией ЭАС является область крыши, задней стенки и передне-перегородочной области ЛП (как у пациентов с пароксизмальной ФП (ПФП), так и персистирующей ФП (ПерсФП)) (рис. 3).

Рецидивы ФП. В течение среднего периода наблюдения 23 ± 7 мес. рецидив ФП после первой циркулярной РЧКИ ЛВ имел место у 69 (38%) пациентов.

Повторная циркулярная РЧКИ ЛВ. Повторное интервенционное лечение проводилось 51 (28%) пациентам.

Таблица 2

Выраженность ЭАС у пациентов с ПФП и ПерсФП

%S ЭАС ЛП у пациентов с ПФП (%)	%S ЭАС ЛП у пациентов с ПерсФП (%)	p
$13,8 \pm 10,3$	$29,6 \pm 18,5$	0,002

Сокращения: %S ЭАС ЛП — относительная площадь электроанатомического субстрата левого предсердия, ПФП — пароксизмальная фибрилляция предсердий, ПерсФП — персистирующая фибрилляция предсердий.

Рецидив после повторной изоляции ЛВ. После повторной циркулярной РЧКИ ЛВ рецидив ФП был диагностирован у 31 (19%) пациентов.

Кривые Каплана-Мейера, показывающие кумулятивную частоту выживаемости на синусовом ритме (свободы от ФП) после первой и повторной циркулярной РЧКИ ЛВ представлены на рисунке 4.

При дальнейших расчетах была использована регрессионная модель Кокса пропорционального риска, чтобы проверить, можно ли объяснить рецидив разницей в любых известных прогностических, клинических или демографических факторах в исходном состоянии. Для выбора конечной оптимальной модели использовалась процедура пошагового отбора. Для включения в эту модель было рассмотрено 12 переменных (табл. 3, 4), в том числе демографические, клинические и электрофизиологические параметры.

Таким образом, по результатам многовариантного анализа параметр ЭАС оказался единственным независимым предиктором рецидива ФП после циркулярной РЧКИ ЛВ (табл. 3). При увеличении относительной площади ЭАС на 10% риск рецидива ФП после циркулярной РЧКИ ЛВ возрастает в 1,6 раз. В случае возникновения рецидива после повторного интервенционного лечения прогностическая значимость ЭАС оказалась еще выше (табл. 4). При увеличении относительной площади ЭАС на 10% риск рецидива ФП после циркулярной РЧКИ ЛВ возрас-

Таблица 3

**Унивариатный и мультивариатный анализ. Рецидив фибрилляции
после циркулярной радиочастотной катетерной изоляции легочных вен**

Вариаты	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Мужской пол	1,06	0,57-1,95	0,85	-	-	-
Возраст, лет	1,02	0,98-1,06	0,24	-	-	-
Анамнез ФП, лет	1,08	1,03-1,14	0,008	-	-	-
Персистирование ФП	2,54	1,2- 3,33	0,01	-	-	-
ГБ	1,6	0,67-3,8	0,28	-	-	-
ИБС	1,33	0,71-2,49	0,36	-	-	-
Сахарный диабет II типа	1,17	0,59-2,52	0,69	-	-	-
Анамнез тиреотоксикоза	2,86	1,32-6,2	0,007	-	-	-
ИМТ кг/м кв.	0,98	0,92-1,04	0,51	-	-	-
СССУ/ПЭКС	2,16	0,96-4,87	0,06	-	-	-
Диаметр ЛП, мм	1,1	1,03-1,19	0,005	-	-	-
S% ЭАС	1,06	1,04-1,07	0,0001	1,05	1,02-1,09	0,002

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФП — фибрилляция предсердий, S% ЭАС — относительная площадь электроанатомического субстрата.

Таблица 4

**Унивариатный и мультивариатный анализ. Рецидив фибрилляции предсердий
после повторной циркулярной радиочастотной катетерной изоляции легочных вен**

Вариаты	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Мужской пол	1,02	0,42-2,48	0,95	-	-	-
Возраст, лет	1,01	0,96-1,07	0,58	-	-	-
Анамнез ФП, лет	1,12	1,04-1,19	0,0006	1,11	0,99-1,24	0,053
Персистирование ФП	5,2	2,14-12,72	0,0027	-	-	-
ГБ	4,9	0,6-36	0,11	-	-	-
ИБС	0,87	0,33-2,25	0,77	-	-	-
Сахарный диабет II типа	2,28	0,9-5,9	0,09	-	-	-
Анамнез тиреотоксикоза	3,57	1,3-9,8	0,013	-	-	-
ИМТ кг/м кв	0,98	0,9-1,07	0,72	-	-	-
СССУ/ПЭКС	1,6	0,47-5,46	0,44	-	-	-
Диаметр ЛП, мм	1,23	1,12-1,35	0,0001	1,28	1,07-1,52	0,005
S% ЭАС	1,12	1,06-1,16	0,00001	1,09	1,05-1,14	0,00018

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФП — фибрилляция предсердий, S% ЭАС — относительная площадь электроанатомического субстрата.

тает в 2,4 раза. Кроме ЭАС независимыми предикторами рецидива после повторного интервенционного лечения в нашей модели являются длительность анамнеза ФП (при увеличении анамнеза ФП на 1 год риск рецидива увеличивается в 1,12 раз) и размер ЛП (при увеличении диаметра ЛП на 1 мм более 45 мм риск рецидива увеличивается в 1,23 раз).

Определение риска рецидива ФП после циркулярной РЧ изоляции ЛВ. При статистической обработке результатов проспективного обсервационного исследования, в котором было доказано, что параметр % площади (S) ЭАС является независимым предиктором рецидива ФП после циркулярной РЧ изоляции ЛВ (табл. 3, 4) были разработаны расчетные формулы

стратификации риска рецидива ФП после интервенционного лечения.

Для того чтобы оценить прогноз и риск рецидива после циркулярной изоляции ЛВ (первичной или повторной) у пациентов с ФП необходимо, измерив относительную площадь ЭАС (%S) ЛП пациента, рассчитать относительный риск рецидива в соответствии с формулой стратификации:

$R = (1,05)^{S\% \text{ ЭАС}}$ — риск рецидива ФП после циркулярной изоляции ЛВ

$R = (1,09)^{S\% \text{ ЭАС}}$ — риск рецидива ФП после повторной циркулярной изоляции ЛВ

Кроме того, созданы расчетные таблицы стратификации, которые позволяют сделать процесс стра-

Таблица 5

Стратификация пациентов по степени риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции

%S ЭАС	А. Риск рецидива после циркулярной РЧ изоляции ЛВ $R=(1,05)^{\%S\text{ ЭАС}}$ ($p=0,002$)	Б. Риск рецидива после повторной РЧ изоляции ЛВ $R=(1,09)^{\%S\text{ ЭАС}}$ ($p=0,00018$)
0	Риск реконнекции ЛВ	Риск реконнекции ЛВ
1	1,05	1,09
2	1,1	1,2
3	1,2	1,3
4	1,2	1,4
5	1,3	1,5
6	1,3	1,7
7	1,4	1,8
8	1,5	2
9	1,6	2,2
10	1,6	2,4
11	1,7	2,6
12	1,8	2,8
13	1,9	3
14	2	3,3
15	2,1	3,6
16	2,2	3,9
17	2,3	4,3
18	2,4	4,7
19	2,5	5,1
20	2,7	5,6
21	2,8	6,1
22	2,9	6,7
23	3,1	7,3
24	3,2	7,9
25	3,4	8,6
26	3,6	9,4
27	3,7	10,2
28	3,9	11,2
29	4,1	12,2
30	4,3	13,3
>30	>4,3	>13,3

Сокращения: ЛВ — легочные вены, %S ЭАС — относительная площадь электроанатомического субстрата.

тификации риска рецидивов максимально удобным, быстрым и персонифицировать стратегию лечения (табл. 5).

Клинический пример. На рисунке 4 (А, Б) продемонстрирована методика определения относительного риска рецидива ФП и персонификация дальнейшей стратегии лечения. Пациент 56 лет с персистирующей ФП (длительностью 3 нед.), до этого длительный (12 лет) анамнез пароксизмальной ФП. Интраоперационно было выполнено биполярное картирование высокой плотности, по результатам которого идентифицирована и измерена зона ЭАС с преимущественной локализацией в области крыши и задней стенки ЛП, относительной площадью

21,6% (рис. 4А). Пациент был стратифицирован по риску рецидива ФП после циркулярной изоляции ЛВ в соответствии с унифицированной таблицей стратификации, коэффициент относительного риска составил 2,7. Было принято решение ограничиться стандартным протоколом изоляции ЛВ, но с учетом высокого риска рецидива ФП интенсифицировать антиаритмическую терапию. Была продолжена терапия НОАК и назначена антиаритмическая терапия препаратом 3 класса в сочетании с бета-блокаторами. Через 7 мес. наблюдения, несмотря на достижение насыщения амиодароном, у пациента рецидивировала персистирующая ФП с выраженной тахисистолией предсердий. С учетом высокой симптомности аритмии были определены показания для повторного интервенционного лечения. Интраоперационно была идентифицирована зона реконнекции проведения в области нижнего полюса правой нижней ЛВ и правой верхней ЛВ в области задней стенки и между венами, которые не соответствовали тяжести клинического рецидива ФП. Зоны реконнекции были повторно изолированы, синусовый ритм восстановлен с помощью электроимпульсной терапии. При повторном картировании высокой плотности на синусовом ритме подтверждено наличие ЭАС с относительной площадью 22,5%. Пациент был повторно стратифицирован по риску рецидива ФП после повторной РЧ изоляции ЛВ, коэффициент относительного риска рецидива составил $R=(1,09)^{22,5}=6,8$. С учетом высокого риска рецидивирования ФП, пациенту была выполнена модификация ЭАС с изоляцией крыши и задней стенки ЛП (рис. 4 Б), изоляция подтверждена стимуляционными пробами. В течение 6 мес. после повторного интервенционного лечения пациенту была продолжена прежняя ААТ, с учетом устойчивого синусового ритма в течение всего времени наблюдения, амиодарон был отменен, продолжена терапия бета-блокаторами, ингибиторами АПФ, НОАК. При наблюдении за пациентом в течение 40 месяцев после повторного интервенционного лечения клинически и по результатам суточного мониторинга ЭКГ (1 раз в 3-6 мес.), ФП не рецидивировала и сохраняется устойчивый синусовый ритм.

Ограничения исследования. Данное клиническое проспективное наблюдательное исследование не являлось рандомизированным. Пациентам рутинно не выполнялась имплантация кардиомониторов для выявления бессимптомных пароксизмов ФП, поэтому бессимптомные рецидивы могли быть не зарегистрированы.

Заключение

Результаты проспективного наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что выраженность ЭАС в ЛП, ассоциированная с патологиче-

скими электрофизиологическими свойствами, является независимым предиктором рецидива ФП после циркулярной изоляции легочных вен. Полученные данные могут иметь научное и клиническое значение для дальнейшей разработки методов оптимизации

и персонификации интервенционного лечения, прогнозирования его эффективности и определении оптимальной стратегии терапии у пациентов с ФП. Необходимо проведение дальнейших клинических контролируемых рандомизированных исследований.

Литература

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528-606.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (38) 2893-962.
3. Jiang RH, Po SS, Tung R, et al. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications. *Heart Rhythm* 2014; 11: 969-76.
4. Verma A, Jiang CY, Betts TR, STAR AF II Investigators, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1812-22.
5. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1: 62-73.
6. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiological Reviews* 2011; 91(1): 265-325.
7. Spragg D. Left Atrial Fibrosis: Role in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Treatment Outcomes. *J. Atrial Fibrillation* 2013; 5: 93-100.
8. Goette A, Kalman L, Nattel S, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm* 2017; 14 (1): e3-e40.
9. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 285-92.
10. Yokokawa M, Oral H, Morady F, et al. The impact of age on the atrial substrate: insights from patients with a low scar burden undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012; 34 (3): 287-94.
11. Marcus GM, Scheinman M, Olgin JE. Regional left atrial voltage in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4 (2): 138-44.
12. Stiles MK, John B, Wong CX, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the second factor. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1182-91.
13. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 119 (13): 1758-67.
14. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22(1): 16-22.
15. Spragg D, Khurram I, Zimmerman S et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Heart Rhythm* 2012; 9: 2003-9.

ФРАГМЕНТАЦИЯ QRS-КОМПЛЕКСА — ВАЖНЫЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Пармон Е. В., Гордеева М. С., Куриленко Т. А., Бернгардт Э. Р.

Цель. Целью работы являлось изучение фрагментации QRS-комплекса (fQRS) у пациентов с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР).

Материал и методы. 125 пациентов были разделены на 2 группы: 1-ая группа — 100 пациентов (46,4±14,1 лет, 69 женщин) с идиопатическими ЖНР. У пациентов преобладал дневной тип аритмии (63%), чаще регистрировались мономорфные желудочковые экстрасистолические комплексы (ЖЭК) (59%), у 39% обследованных — пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Структурная патология миокарда была исключена на основании данных электрокардиографии, эхокардиографии, в ряде случаев — магнитно-резонансной томографии сердца. 2-ая контрольная группа — 25 пациентов (69,0±11 лет, 12 женщин) с ЖНР на фоне ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда в анамнезе). В этой группе преобладали полиморфные (84%) дневные (68%) ЖЭК, у 25% — неустойчивая желудочковая тахикардия. Анализ проводился с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) в 12-ти отведениях ("KTResult 2", ЗАО "Инкарт").

Результаты. В 1-ой группе fQRS синусовых комплексов была зарегистрирована у 2 пациентов (2% обследованных) и носила преходящий характер. Закономерности в суточной динамике fQRS выявлено не было. FQRS в ЖЭК регистрировалась у 25 пациентов (25% обследованных). У одного пациента была выявлена и fQRS синусовых комплексов, и fQRS ЖЭК. У 17 пациентов (68%) регистрировалась fQRS ЖЭК. Во 2-ой контрольной группе fQRS синусового комплекса зарегистрирована у 6 пациентов (24%), fQRS ЖЭК — у 23 пациентов (92%) и носила постоянный характер.

Заключение. Феномен fQRS может быть выявлен при рутинном инструментальном обследовании (во время стандартной электрокардиографии (ЭКГ) и при проведении ХМ-ЭКГ), чаще регистрируется у пациентов с ИБС и является важным критерием оценки процессов реполяризации. Выявление fQRS у пациентов с идиопатическими ЖНР, вероятно, обусловлено дисбалансом автономной нервной системы, который создает условия для формирования электрической нестабильности миокарда. Нельзя исключить, что fQRS может являться ранним маркером кардиомиопатий. Необходимо дальнейшее изучение данного феномена для определения его места в риск-стратификации внезапной сердечной смерти у пациентов без структурной патологии сердца.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 90–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-90-95>

Ключевые слова: фрагментация QRS-комплекса, электрическая нестабильность миокарда, деполяризация, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, желудочковые нарушения ритма.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Пармон Е. В. — к.м.н., доцент, в.н.с. НИЛ, директор института медицинского образования, Гордеева М. С.* — аспирант НИЛ Электрокардиологии, врач-кардиолог, Куриленко Т. А. — аспирант НИЛ Электрокардиологии, Бернгардт Э. Р. — к.м.н., доцент, в.н.с. НИЛ Электрокардиологии.

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

АК/ДПЖ — аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, АНС — автономная нервная система, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖЭК — желудочковый экстрасистолический комплекс, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда, ЭхоКГ — эхокардиография, HR — (англ. hazard ratio) отношение рисков, fQRS — фрагментация QRS-комплекса.

Рукопись получена 25.10.2016

Рецензия получена 14.11.2016

Принята к публикации 13.12.2016

QRS COMPLEX FRAGMENTATION — AN IMPORTANT MARKER OF ABNORMAL DEPOLARIZATION

Parmon E. V., Gordeeva M. S., Kurilenko T. A., Berngardt E. R.

Aim. To investigate on the QRS complex fragmentation (fQRS) in patients with idiopathic ventricular arrhythmias (VA).

Material and methods. Totally, 125 patients, selected into 2 groups: 1st group — 100 patients (mean age 46,4±14,1 y., 69 females) with idiopathic VRD. Patients had predominating daytime arrhythmia (63%), more oftenly — monomorphic ventricular extrasystolic complexes (VE) (59%), in 39% patients — paroxysms of non-sustained ventricular tachycardia. Structural pathology of myocardium was ruled out based on electrocardiography data, echocardiography, in some cases — magnetic resonance. Second, control group — 25 pts. (69,0±11 y.o., 12 females) with VRD of ischemic origin (coronary heart disease, myocardial infarction in anamnesis). In this group, polymorphic (84%) daytime (68%) VE predominated, and in 25% — non-sustained ventricular tachycardia.

Analysis was done with Holter ECG in 12 leads ("KTResult 2", "Inkart" JSC).

Results. In the 1st group, fQRS of sinus complexes was registered in 2 patients (2%) and was transient. Relations in 24-hour dynamics of fQRS were not found. FQRS in VE was registered in 25 patients (25%). One patient had fQRS of sinus complexes as well as fQRS in VE. In 17 patients (68%) fQRS was found in VE. In controls, fQRS of sinus complexes was found in 6 patients (24%), fQRS of VE — in 23 (92%) and was permanent.

Conclusion. The phenomenon of fQRS can be found during routine instrumental investigation (standard ECG or Holter ECG), and is more common for CHD patients, being significant criteria for repolarization processes evaluation. Looking for fQRS in patients with idiopathic VRD, probably, is related to dysbalance of autonomous nervous regulation that leads to electrical instability of myocardium. It cannot be ruled out that fQRS might be an early marker of cardiomyopathies. It is necessary to investigate on this phenomenon further and to find its place in risk stratification of sudden cardiac death of patients with no structural heart pathology.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 90–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-90-95>

Key words: QRS fragmentation, electrical instability of myocardium, depolarization, ECG, Holter monitoring, ventricular arrhythmias (VA).

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

В описаниях электрокардиограмм (ЭКГ) до сих пор можно встретить термин “нарушение внутрижелудочковой проводимости”, используемый для характеристики любых изменений комплекса QRS в виде зазубрин и расщепления зубцов R и S, различных RSR-паттернов и дополнительных зубцов R, но не все из перечисленного имеет одинаковое значение. На ряду с недифференцированными (местными) нарушениями внутрижелудочковой проводимости, существуют нарушения процессов деполяризации, именуемые “фрагментацией QRS комплекса” (fQRS). Современные представления об этом феномене будут изложены в данной статье.

fQRS стала предметом изучения в 60-х годах 20 века. Впервые данный феномен был исследован в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Было выявлено, что fQRS присутствует у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и, как позже было показано, идентифицирует зону рубцовой ткани. В 1985г Gardner, et al. опубликовали результаты исследования, в котором проводилась аутопсия больных, перенесших ИМ с формированием аневризмы левого желудочка (ЛЖ). Гистологическое исследование подтвердило наличие некроза миокарда с “островками” жизнеспособной ткани, что, вероятно, определяет “зигзагообразную” проводимость. У пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда (миокардиты, аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АК/ДПЖ) и др.) миокардиальный фиброз также может приводить к замедленной и негомогенной деполяризации, что проявляется на ЭКГ в виде fQRS [1].

Существуют другие теории, объясняющие возникновение fQRS. В 2008г группа исследователей под руководством Morita Н проанализировала ЭКГ 115 пациентов с синдромом Бругада, где fQRS встречалась у 43% пациентов. Этими же исследователями был проведен эксперимент *in vitro* с использованием ткани миокарда правого желудочка собак, которую подвергали воздействию препаратов, индуцирующих изменения, характерные для синдрома Бругада. На данной модели при задержке активации потенциала действия в эпикарде на ЭКГ регистрировались изменения, подобные fQRS. Это позволило предположить, что фрагментация может быть ассоциирована не только со структурными изменениями миокарда, но и с нарушением ионных токов [2].

Большое значение придается и дисбалансу автономной нервной системы (АНС) в возникновении таких изменений реполяризации, как fQRS и J волна [3].

Таким образом, считается, что причинами возникновения fQRS могут быть некроз, фиброз миокарда, а также различные электрофизиологические сдвиги, обусловленные ионными токами и нейрорегуляторными механизмами.

В настоящее время ряд исследователей рекомендует применять оценку fQRS для выявления пациентов высокого риска. Стратификационная значимость fQRS в отношении риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ИБС определена в ходе масштабного исследования MADIT II. Были проанализированы 1040 ЭКГ пациентов с ишемической кардиомиопатией. Фрагментация регистрировалась у 33% пациентов (у 10% — в отведениях, соответствующих зоне кровоснабжения передней стенки, у 8% — боковой стенки, и у 21% — нижней стенки ЛЖ). Наличие fQRS в отведениях, соответствующих передней и боковой стенкам ЛЖ, не было ассоциировано с высокими риском ВСС, тогда как фрагментация в нижних отведениях достаточно точно прогнозировала риск срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (отношение риска (HR) 1,46, P=0,032), ВСС (HR 2,05, P=0,007) и указывала на повышение общей смертности (HR 1,44, p=0,036). Эта связь прослеживалась у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Наличие fQRS при БЛНПГ имеет прогностическое значение у пациентов с ишемической кардиомиопатией и должно учитываться при определении показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора [4].

Проблема поиска предикторов ВСС актуальна не только для пациентов с коронарогенными заболеваниями сердца. В течение последних 10 лет проводились исследования, оценивающие стратификационную значимость fQRS в отношении риска ВСС у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, синдромом Бругада, АК/ДПЖ.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) и профилактике ВСС 2015г отмечена необходимость оценки некоторых ЭКГ-маркеров, в том числе, fQRS для определения риска ВСС у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [5]. У пациентов с синдромом Бругада была выявлена взаимосвязь наличия fQRS с клиническими проявлениями заболевания, установлено, что при фибрилляции желудочков встречаемость fQRS составляет 85%, при синкопе — 50%, при асимптомном течении — 34% [3]. При изучении ЭКГ у 70 пациентов с синдромом удлиненного QT (QTc >550 мс) было выявлено, что fQRS значительно чаще регистрировалась в группе пациентов с эпизодами синкопе и тахикардией Torsades de pointes, чем в группе пациентов с асимптомным течением заболевания (81% против 21%, соответственно, p<0,01) [6]. Peters, et al. проанализировали ЭКГ 360 пациентов с установленным диагнозом АК/ДПЖ. Фрагментация была обнаружена у 306 (85%) пациентов и чаще встречалась в отведениях V1-V2 [7]. В другом исследовании fQRS у пациентов с АК/ДПЖ ассоциировалась с высоким риском развития фатальных аритмий [8].

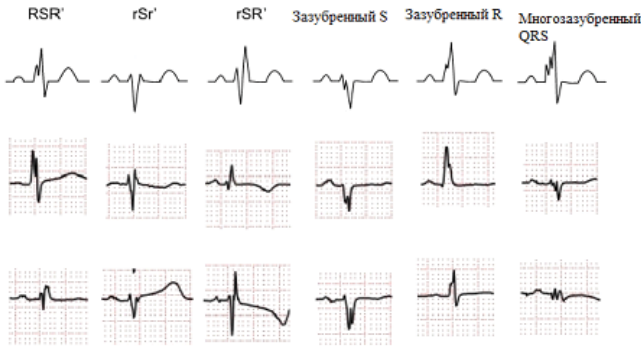


Рис. 1. Фрагментация QRS комплекса в “узком” комплексе QRS из [3].

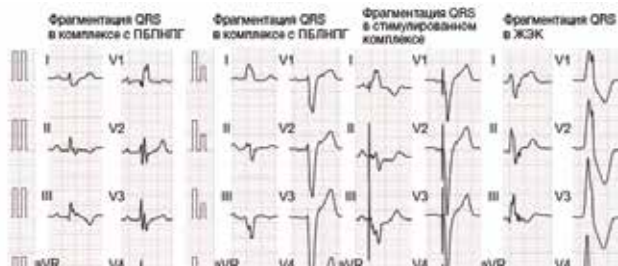


Рис. 2. Фрагментация QRS в “широком” комплексе QRS.

Сокращения: ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЛПНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ЖЭК — желудочковый экстрасистолический комплекс (из [12] с дополнениями).

Мета-анализ 12 исследований, в которые было включено 5009 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией, показал, что fQRS была связана с относительным риском смерти от всех причин 1,71 (1,02–2,85) и относительным риском BCC 2,20 (1,05–4,62). Данный анализ продемонстрировал, что риск BCC и общая смертность выше у пациентов с fQRS и фракцией выброса ЛЖ >35%, а также у пациентов с продолжительностью QRS <120 мс [9].

Проведено несколько масштабных популяционных исследований, направленных на изучение fQRS. В Финляндии обследовано 10904 человек из общей популяции (52% мужчин, средний возраст $44 \pm 8,5$ лет) как с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) ($n=2,543$), так и без него ($n=8,361$). Выявлено, что фрагментация не ассоциирована с повышенной смертностью у лиц без CC3. Однако, в группе обследуемых с наличием в анамнезе CC3, найдена связь fQRS с повышенным риском смерти ($p=0,001$), сердечно-сосудистой смерти ($p=0,001$) и смерти в следствие аритмических причин ($p=0,004$) [10].

Большой интерес представляет изучение комбинации фрагментированного QRS и других показателей электрической нестабильности миокарда (ЭНМ). У пациентов с каналопатиями доказана стратификационная значимость комбинации fQRS, микровольтной альтернации зубца T и поздних потенциалов желудочков в отношении риска BCC [11].

Определение фрагментации QRS-комплекса. FQRS определяется как в узких, так и в широких комплексах QRS. В узком комплексе QRS (<100 мс) критериями фрагментации является наличие дополнительного зубца R или зазубрины зубца R (или зубца S) в двух смежных отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения на стандартной записи ЭКГ в 12 отведениях (0,16–100 Гц, 25 мм/с, 10 мм/мВ) [3]. Варианты фрагментации “узкого” QRS-комплекса представлены на рисунке 1.

В широком комплексе QRS (>120 мс), а именно при полной блокаде правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), полной БЛНПГ, в желудочковом экстрасистолическом комплексе (ЖЭК) и стимулированном комплексе, фрагментация определяется как наличие >2 зубцов R (R') или >2 зазубрин зубца R или зубца S в ≥ 2 смежных отведениях V1–V5 или в ≥ 2 отведениях I, aVL и V6 или в ≥ 2 отведениях II, III и aVF (рис. 2). Причем, если ЖЭК имеет только 2 зазубрины зубца R, его можно считать фрагментированным, если расстояние между зазубринами >40 мс.

Иногда возникают трудности в выявлении fQRS при наличии различных RSR'-паттернов. Если RSR' признаки присутствуют в отведениях V1–V2 при $120 \text{ мс} < \text{QRS} > 100 \text{ мс}$ (неполная БПНПГ) или $\text{QRS} > 120 \text{ мс}$ (полная БПНПГ), они исключаются из определения fQRS. Паттерн RSR' в I, V5, и V6 при $\text{QRS} > 120 \text{ мс}$ трактуется как полная БЛНПГ и не является fQRS [12].

Характеристики различных феноменов ЭКГ представлены в таблице 1.

Для обнаружения fQRS используются стандартные параметры записи ЭКГ: фильтр низких частот 0,05–20 Гц, фильтр высоких частот 100–150 Гц, скорость бумаги 25–50 мм/сек, амплитуда 1 мм/мВ. Необходимо помнить, что наличие фильтров сигнала может вносить некоторые искажения в форму QRS комплекса. Антитреморный фильтр низкой частоты (35 Гц) подавляет артефакты, связанные с активностью мышц, но иногда делает затруднительным обнаружение fQRS, в связи с чем рекомендуется проводить запись ЭКГ без использования этого фильтра.

Наличие fQRS может быть оценено как во время стандартной ЭКГ, так и при анализе записи холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ).

До сих пор не изучена суточная динамика fQRS. В литературных источниках не существует четкого разделения на переходящую и постоянную фрагментацию. FQRS не изучена у пациентов с идиопатическими ЖНП.

Целью нашей работы являлось изучение фрагментации QRS синусовых экстрасистолических комплексов у пациентов с идиопатическими ЖНП.

Материал и методы

Мы проанализировали ХМ-ЭКГ в двух группах пациентов. Первая группа состояла из 100 пациен-

Таблица 1

Феномены ЭКГ и их характеристики

Характеристики	Феномен
При узком комплексе QRS (<120 мс)	
Зазубрины зубца R или S в двух отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения	FQRS
RSR' в двух отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения	FQRS
RSR' в V1-V2 отведениях при QRS 100-120 мс	НБПНПГ
Зазубрины зубца R или зубца S в одном отведении	Нарушение внутрижелудочковой проводимости
При широком комплексе QRS (>120 мс)	
2 зазубрины зубца R или S в двух смежных отведениях, расстояние между зазубринами более 40 мс, в ЖЭК	FQRS
>2 зубцов (или зазубрин) R (R') или >2 зубцов (или зазубрин) S в ≥2 смежных отведениях передней стенки (V1-V3) или в ≥2 отведениях боковой стенки (I, aVL и V6) или в ≥2 отведениях нижней стенки ЛЖ (II, III, и aVF), т.е. >2 зазубрин зубца R или S в двух смежных отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения	FQRS
RSR' в любых двух отведениях из перечисленных: II, III, aVL, aVF, V3-V4	FQRS
RSR' в V1-V2 отведениях (правые прекардиальные отведения)	ПБПНПГ
RSR' в I, V5, и V6 отведениях (левые прекардиальные отведения)	ПБЛНПГ

Сокращения: ЖЭК — желудочковый экстрасистолический комплекс, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, FQRS — фрагментация QRS-комплекса.

Таблица 2

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Группы/характеристики	Пациенты с идиопатическими ЖНР (n=100)	Пациенты с ЖНР при ИБС (n=25)
Возраст	46,4±14,1 лет	69,0±11лет
Пол	69 женщин	12 женщин
Среднее количество ЖНР	436±196 ЖЭК/час	208±103 ЖЭК/час
Дневные ЖНР, n (%)	63 (63%)	17 (68%)
Полиморфные ЖНР, n (%)	59 (59%)	21 (84%)
Неустойчивая желудочковая тахикардия, n (%)	36 (36%)	6 (25%)
fQRS желудочковых эктопических комплексов, n (%)	25 (25%)	23 (92%)
fQRS синусовых комплексов, n (%)	2 (2%)	6 (24%)
Переходящая fQRS синусовых комплексов	2 (2%)	Не выявлено
Переходящая fQRS ЖЭК	Не выявлено	Не выявлено

Сокращения: ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖЭК — желудочковые экстрасистолические комплексы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, fQRS — фрагментация QRS-комплекса.

тов (46,4±14,1 лет, 69 женщин) с идиопатическими ЖНР. В этой группе преобладал дневной тип аритмии (63%), чаще регистрировались мономорфные ЖЭК (59%), у 39% обследованных выявлены пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Структурная патология миокарда была исключена на основании данных ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), в ряде случаев — магнитно-резонансной томографии сердца.

Во вторую (контрольную) группу было включено 25 пациентов (69,0±11 лет, 12 женщин) с ЖНР на фоне ИБС (ИМ в анамнезе). В этой группе преобладали полиморфные (84%) дневные (68%) ЖЭК, у 25% регистрировались пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Анализ проводился с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ в 12 отведениях ("KTResult 2", ЗАО "Инкарт").

Результаты

Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 2.

В 1-ой группе фрагментация синусовых комплексов была зарегистрирована у 2 пациентов (2%) в III и aVF отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ, и носила преходящий характер (рис. 3). Какой бы то ни было закономерности в суточной динамике fQRS выявлено не было. Фрагментация ЖЭК регистрировалась у 25 пациентов (25%). У одного пациента была выявлена фрагментация синусовых, и экстрасистолических комплексов. Во всех случаях феномен носил постоянный характер. У 17 пациентов (68% от всех с fQRS) фрагментация регистрировалась в III и aVF отведениях. У остальных пациентов fQRS наблюдалась в отведениях II, aVL, V2-V5. Ни у одного из обследованных в данной группе не была обнаружена fQRS в отведениях aVR и V1. У шести пациентов

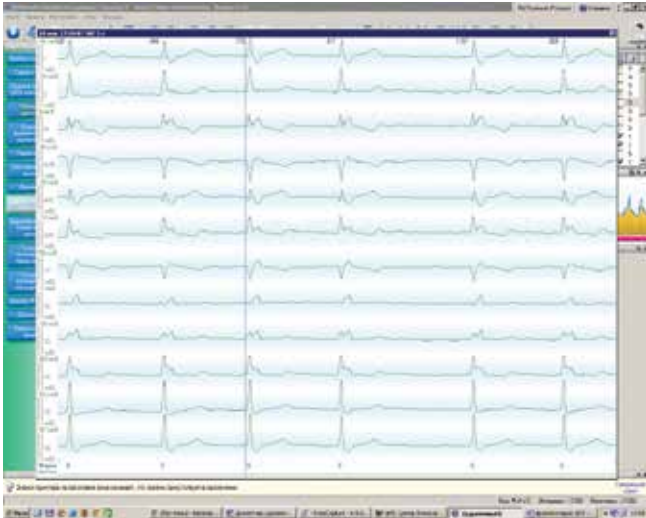


Рис. 3. Феномен фрагментации синусового QRS-комплекса в II, III, aVF, V2-V4 отведениях (многозубченность нисходящего колена зубца R, расстояние между зубуринами более 40 мс) у пациента с ПИКС (ИМ нижней стенки ЛЖ), постоянной формой фибрилляции предсердий.



Рис. 4. Преходящий феномен фрагментации QRS синусового комплекса в III, aVF отведениях у пациента с идиопатическими ЖНР, зарегистрированный в ночное время при ХМ-ЭКГ (программа KTResult2, ЗАО Инкарт).

Сокращения: ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование.

(6%) была выявлена неполная БПНПГ, однако ни у одного из пациентов с неполной БПНПГ fQRS зарегистрирована не была.

Во 2-ой, контрольной группе fQRS синусового комплекса зарегистрирована у 6 пациентов (24%), fQRS ЖЭК — у 23 пациентов (92%), носила постоянный характер. Достоверно чаще фрагментация встречалась в отведениях, соответствующих зонам рубцовых изменений, в частности, у 8 пациентов (32%) с перенесенным ИМ передней стенки ЛЖ, фрагментация ЖЭК отмечалась в II, aVL, V1-V5 (рис. 4), у 5

пациентов (25%) с ИМ нижней стенки ЛЖ — в отведениях II, III, aVF, V2-V4. У 2 пациентов была зарегистрирована fQRS на фоне полной БПНПГ в отведениях II, III и V2-V4 (с ИМ передней стенки ЛЖ). У одного пациента с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (ИМ нижней стенки ЛЖ) зарегистрирована fQRS на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий (рис. 3).

Была проанализирована взаимосвязь между количеством ЖЭК и наличием их фрагментации. В обеих группах выявлена корреляция средней силы ($r = 0,7$, $p < 0,05$): с увеличением общего количества ЖЭК, увеличивалась частота fQRS.

Обсуждение

fQRS признана маркером неблагоприятного прогноза у больных с острым ИМ и предвестником желудочковых аритмий у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией, каналопатиями и другими ССЗ. Однако наличие фрагментации у пациентов без ИБС и другой структурной патологии миокарда может быть неспецифическим маркером. Негомогенность деполяризации может возникать не только вследствие наличия рубцовой ткани или фиброза. В основе многих изменений электрофизиологических свойств миокарда лежит дисбаланс АНС, который, вероятно, также играет роль в формировании fQRS.

В нашем исследовании, в группе пациентов без структурной патологии сердца, фрагментация синусового комплекса встречалась в 2% случаев (в отведениях III и aVF), фрагментация экстрасистолических комплексов зарегистрирована у 25% обследованных (в отведениях II, III, aVL, aVF, V2-V5). Wang J, et al. описали группу пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков, у которых была выявлена fQRS в 28,5% случаев. Авторы предложили, что причиной возникновения fQRS у данной группы пациентов является возникновение микрорубцов в миокарде, которые не обнаруживаются с помощью ЭхоКГ или МРТ [13]. Однако в нашем исследовании идиопатические ЖНР носили не столь злокачественный характер, ни у одного из пациентов не зарегистрированы эпизоды фибрилляции желудочков, что позволяет предположить больший вклад дисбаланса АНС, а не наличие микрорубцов в миокарде.

Научная новизна нашего исследования заключается в том, что был зарегистрирован преходящий характер fQRS синусового комплекса в группе пациентов с идиопатическими ЖНР (рис. 4), что также может быть обусловлено изменениями автономной нервной регуляции. Ранее суточная вариабельность этого феномена не изучалась.

Выявлена корреляция между фрагментацией и наличием ЖЭК. Взаимосвязь fQRS ЖЭК с общим количеством ЖЭК ранее отмечена в работе Temiz A, et al. у пациентов без структурной патологии мио-

карда [14]. В ней было продемонстрировано, что наличие fQRS ассоциировано с частыми ЖЭК. Мы установили, что данная корреляция присутствует и в группе пациентов с ИБС. Фрагментация, наравне с желудочковой аритмией, является одним из показателей ЭНМ, следовательно, большую выраженность ЭНМ можно определить как по наличию fQRS, так и по количеству ЖЭК.

Группа пациентов с идиопатическими ЖНР требует дальнейшего обследования для исключения скрытых форм кардиомиопатий. Возможно, подгруппа пациентов без структурной патологии миокарда и с наличием fQRS будет иметь худший прогноз, по сравнению с подгруппой без fQRS, однако, это требует длительного проспективного наблюдения.

fQRS в нашем исследовании достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировалась в ЖЭК. Нам не удалось найти работы, в которых данный феномен прицельно изучался именно в экстрасистолических комплексах. Возможно, фрагментация экстрасистол отражает локальное нарушение проведения в участках гетерогенного миокарда непосредственно в зоне формирования электрического импульса. Фрагментация экстрасистолического комплекса у пациентов с так называемыми идиопатическими нарушениями ритма может указывать на наличие скрытых кардиомиопатий на ранних стадиях заболевания. Следовательно, данный маркер может играть важную роль в тактике ведения таких пациентов. Для подтверждения этого предположения необходимо продолжить изучение данной группы пациентов.

У пациентов контрольной группы с ИБС и ПИКС фрагментация встречалась значительно чаще по сравнению с пациентами без выявленных структурных изменений. Это соотносится с большей выраженностью ЭНМ в этой группе вследствие рубцовых изменений. В нашем исследовании fQRS

у пациентов с ПИКС была зарегистрирована в большем числе отведений по сравнению с группой пациентов с идиопатическими ЖНР. Это говорит о высоком риске ВСС в группе пациентов с ИБС, ведь было отмечено, что количество отведений, в которых регистрируется fQRS, является независимым предиктором госпитальной летальности у пациентов с острым ИМ [15].

Заключение

Фрагментация QRS как синусовых, так и экстрасистолических комплексов может быть выявлена при рутинном инструментальном обследовании (при проведении стандартной ЭКГ и ХМ-ЭКГ) и является важным критерием оценки процессов реполяризации, предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма чаще у пациентов с ИБС, кардиомиопатиями, каналопатиями и даже у пациентов с идиопатическими ЖНР. Вероятно, ее появление обусловлено не только миокардиальным повреждением, но и дисбалансом АНС, который создает условия для формирования ЭНМ. Нельзя исключить, что фрагментация экстрасистолических комплексов может являться ранним маркером кардиомиопатий. Следует тщательно анализировать ЭКГ пациентов на наличие фрагментации синусовых и экстрасистолических комплексов. Необходимо дальнейшее изучение данного феномена для определения его места в риск-стратификации ВСС у пациентов без структурной патологии сердца.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующей НИЛ электрокардиологии ФГБУ “СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ РФ Татьяне Васильевне Трешкур, научному сотруднику НИЛ электрокардиологии ФГБУ “СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ РФ Елене Александровне Рыньгач.

Литература

- Chatterjee S, Changawala N. Fragmented QRS Complex: A Novel Marker of Cardiovascular Disease. *Clinical Cardiology*. 2010; 33(2): 68-71.
- Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008; 118: 1697-704.
- Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2009; 6 (3 Suppl): S8-14.
- Brenyo A, Pietrasik G, Barsheshet AJ. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23 (12): 1343-8.
- 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 41Pp. 2793-867.
- Haraoka K, Morita H, Saito Y et al. Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2010; 7: 1808-14.
- Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008; 5 (10): 1417-21.
- Canpolat U, Kabakçi G, Aytemir K, et al. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24 (11): 1260-6.
- Rosengarten JA, Scott PA, Morgan JM. Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death: a meta-analysis. *Europace*. 2015; 17 (6): 969-977.
- Terho HK, Tikkanen JT, Junttila JM, et al. Prevalence and prognostic significance of fragmented QRS complex in middle-aged subjects with and without clinical or electrocardiographic evidence of cardiac disease. *Am J Cardiol*. 2014; 1; 114 (1): 141-7.
- Tokioka K, Kusano KF, Morita H. Electrocardiographic Parameters and Fatal Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome: Combination of Depolarization and Repolarization Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2014. pii: S0735-1097(14)01658-1
- Das MK, Suradi H, Maskoun W et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1 (4): 258-68.
- Wang J, Tang M, Mao K-X. Idiopathic ventricular fibrillation with fragmented QRS complex and J wave in resting electrocardiogram. *J Geriatr Cardiol*. 2012; 9(2): 143-7.
- Temiz A, Gazi E, Altun B. Fragmented QRS is associated with frequency of premature ventricular contractions in patients without overt cardiac disease *Anatol J Cardiol*. 2015; 15(6): 456-62.
- Tanriverdi Z, Dursun H, Kaya D. The Importance of the Number of Leads with fQRS for Predicting In-Hospital Mortality in Acute STEMI Patients Treated with Primary PCI *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016; 21 (4): 413-9.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АСПИРИНА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Чернявский А. М.¹, Кургузов А. В.¹, Лукинов В. Л.²

Современными рекомендациями допускается возможность продолжать прием аспирина перед операцией аортокоронарного шунтирования (АКШ) (Класс I. Уровень B). Тем не менее, отсутствие результатов многоцентровых рандомизированных исследований позволяет не придерживаться в повседневной медицинской практике однозначной тактики проведения аспиринолечения перед реваскуляризацией миокарда в разных медицинских учреждениях. Достаточно распространена практика отмены аспирина перед операцией АКШ по причине опасений риска послеоперационных кровотечений.

Цель. Провести оценку безопасности проведения операций АКШ на фоне приема аспирина.

Материал и методы. Для оценки безопасности применения аспирина перед операцией АКШ нами проведено проспективное рандомизированное исследование. В исследование включались больные со стабильной ишемической болезни сердца, у которых операция АКШ проводилась на фоне продолжающегося приема аспирина (группа аспиринолечения) и во вторую группу включались больные, которым минимум за 5 дней аспирин был отменен (контрольная группа). В общей сложности было рандомизировано 74 пациентов. В группу лечения аспирином вошло 37 пациента, которым операция АКШ была проведена без отмены аспирина в предоперационном периоде (группа аспиринолечения). В контрольную группу вошло 37 пациентов, которым операция АКШ была проведена по стандартной схеме предоперационной подготовки. Период наблюдения за больными составил 30 дней. Первичной точкой безопасности была оценка объема послеоперационной кровопотери по дренажам в течение 24 часов после операции. Вторичной конечной точкой эффективности была комбинированная точка, которая включала в себя любое неблагоприятное событие со стороны сердечно-сосудистой системы: смерть от сердечно-сосудистых причин, периоперационный инфаркт миокарда, ишемический инсульт.

Результаты. Отмечена сопоставимость интраоперационной кровопотери в группах сравнения ($p=0,166$). Суммарная кровопотеря за 24 часа послеоперационного периода статистически отличалась в группах (средняя разница 100 мл, 95% ДИ от 0 до 110 мл, $p=0,027$). Но средняя разница 100 мл послеоперационной кровопотери является клинически незначительной. В группе

аспиринолечения зафиксировано 2 случая периоперационного инфаркта миокарда, диагностированного на основании повышения кардиоспецифических ферментов некроза миокарда, что не явилось статистически значимым различием.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о безопасности проведения операций АКШ на фоне продолжающейся аспиринолечения и на фоне отмены аспирина не менее чем за 5 суток до операции.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 96–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-96-101>

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, аортокоронарное шунтирование, аспирин.

¹ФГБУ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ²Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты и коронарных артерий, Кургузов А. В.* — врач-кардиолог, Лукинов В. Л. — н.с., к.ф.-м.н.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

aleksey_kurguzov@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, СЗП — свежзамороженная плазма.

Рукопись получена 07.06.2017

Рецензия получена 24.07.2017

Принята к публикации 31.07.2017

EVALUATION OF ASPIRIN USAGE SAFETY IN CORONARY BYPASS SURGERY

Chernyavsky A. M.¹, Kurguzov A. V.¹, Lukinov V. L.²

Recent guidelines it is permitted to continue aspirin before coronary bypass operation (CBG) (Class I, Level B). Nevertheless, absence of randomized multicenter studies makes it possible not to follow these in routine practice as the only. Practice of aspirin discontinuation before CBG is quite common due to anticipated risks of post-surgery complications.

Aim. To evaluate the safety of CBG with continued aspirin.

Material and methods. For the safety assessment of aspirin before CBG, we conducted prospective randomized study. Patients with stable coronary heart disease were included, who underwent CBG with continued aspirin (aspirin group), and another group included those who had aspirin discontinued (controls). Totally, 74 patients randomized. Treatment group included 37 patients, and 37 controls. Follow-up lasted for 5 minutes. As primary endpoint, the volume of operational blood loss was taken, during the next 24 hours post-surgery. As the second endpoint, the combination was taken as any cardiovascular adverse event: cardiac death, perioperative myocardial infarction, ischemic stroke.

Results. There was noted, the comparability of intraoperative blood loss in comparison groups ($p=0,166$). Summary blood loss in 24 hours of

postoperative blood loss showed statistical significance between groups (mean difference 100 mL, 95% CI 0-110 mL, $p=0,027$). This amount of blood loss is clinically non-significant. In aspirin group, there were 2 cases of perioperative myocardial infarction, by cardiac enzymes elevation, not statistically significant.

Conclusion. Results of the study witness for the safety of CBG operations under continued aspirin as well as discontinued at least 5 days before surgery.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 96–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-96-101>

Key words: cardiovascular system, coronary bypass grafting, aspirin.

¹E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk; ²Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является золотым стандартом в лечении ишемической болезни сердца. Следует отметить, что за последние годы возросло количество больных, с осложненными формами ишемической болезни сердца (ИБС), что требует определенного хирургического подхода лечению у этой категории больных [1].

Несмотря на существующие рекомендации по ведению пациентов со стабильной ИБС перед операцией АКШ, тактика проведения антиагрегантной терапии перед операцией в разных медицинских учреждениях разная [2, 3]. Достаточно распространена практика отмены аспирина перед планируемым хирургическим вмешательством из-за опасений риска послеоперационного кровотечения. Основой для этого явились результаты нескольких рандомизированных и обсервационных исследований, в которых было показано повышение риска развития послеоперационных геморрагических осложнений на фоне поздней отмены либо продолжающегося приема аспирина [4]. Однако, в последнее время, появились работы, доказывающие опасность развития коронарных событий до операции после отмены аспирина [5]. К сожалению, во многих проведенных работах авторы не смогли указать, достаточно ли велик риск кровотечений, связанных с приемом аспирина, чтобы обосновать необходимость его предоперационной отмены либо необходимость профилактического приема гемостатических препаратов в периоперационном периоде. Кроме того, во множестве других работ было отмечено отсутствие повышения геморрагического риска при предоперационном приеме аспирина [6].

Материал и методы

В 2016г в ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина было проведено проспективное рандомизированное исследование по оценке безопасности терапии аспирином при хирургическом лечении ИБС. За период с января по сентябрь 2016г было рандомизировано 74 пациента. В группу лечения вошло 37 пациентов, которым операция АКШ была проведена без отмены аспирина в предоперационном периоде (группа аспиринотерапии). Все пациенты группы аспиринотерапии получали 125 мг ацетилсалициловой кислоты в сутки. Группу сравнения составили 37 пациентов, которым операция АКШ была проведена по стандартной схеме предоперационной подготовки (контрольная группа). Критерии исключения были следующими: возраст старше 75 лет, необходимость приема любых антикоагулянтов в послеоперационном периоде, тромбоцитопения, с уровнем тромбоцитов менее 150 тыс. в 1 мкл, аллергия на аспирин.

Операции АКШ с использованием искусственного кровообращения (ИК) или без него проводились согласно стандартным протоколам, принятым в нашем учреждении.

Статистическая обработка результатов. До проведения анализа данные пациентов были анонимизированы и исключалась возможность их идентификации. Исследуемые данные предварительно проверялись на полноту и наличие ошибок ввода, проведен разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Из-за небольшого размера сравниваемых групп эмпирические распределения данных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по нескольким критериям: Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро-Франца. С нормальным распределением одновременно в сравниваемых группах согласованы: возраст, рост, вес, ИМТ, вследствие чего сравнительный анализ проводился как параметрическими, так и непараметрическими методами, которые не требуют нормальности распределения.

Дескриптивные характеристики представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение для нормально распределенных данных, медиана [первый квартиль; третий квартиль] для ненормально распределенных числовых данных, процент [нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ] для бинарных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона, для категориальных данных приводится количество и процент пациентов в каждой категории.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался t-критерий Стьюдента для нормально распределенных данных с предварительной проверкой однородности дисперсий F-критерием Фишера; непарным U-критерием Манна-Уитни сравнивались ненормально распределенные данные в разных группах; производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей в разных группах применялся точный критерий Фишера.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Нижняя граница доказательной мощности была равной 80%.

Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (версия 0.99.879 — © 2009-2016 RStudio, Inc., США) на языке R (Австрия; URL: <https://www.R-project.org/>).

Размер выборки рассчитывался для поиска U-критерием Манна Уитни различий кровопотери больших 55 мл в исследуемых группах при мощности критерия 80% и критическом уровне значимости 5%.

Результаты

В таблице 1 приведены демографические и клинико-анамнестические характеристики пациентов

Таблица 1

Сравнение дооперационных показателей в группах лечения и контроля

Показатели	Группа аспирилотерапии, N=37	Группа контроля, N=37	Сравнение групп	
Демографические показатели				
	СРЕД ± СО	СРЕД ± СО	разница [95% ДИ]	t-критерий Стьюдента, р [†]
Возраст, лет	62,24±9,37	63,05±7,80	0,01 [-3,94; 3,91]	0,994
Рост, см	169,08±8,05	167,38±10,42	2,28 [-2,14; 6,70]	0,306
Вес, кг	86,85±13,42	83,92±15,45	2,93 [-3,82; 9,68]	0,390
ИМТ, кг/см ²	30,30±3,57	29,75±3,70	0,55 [-1,15; 2,25]	0,757
	n, % [95% ДИ]	n, % [95% ДИ]		точный тест Фишера, р
Пол, м	31, 84 [69; 92]%	23, 62 [46; 76]%		0,07
ЭхоКГ				
	МЕД [ИКИ]	МЕД [ИКИ]	разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, р
ФВ%	59 [54; 64]	63 [50; 69]	4 [-2; 8]	0,164
Давление в ЛА, мм рт.ст.	30 [30; 33]	28 [25; 32]	2 [0; 5]	0,040*
EuroScore, баллы	1,31 [0,9; 1,74]	1,33 [0,92; 2,1]	0,04 [-0,26; 0,33]	0,783
Клинические данные				
	n, % [95% ДИ]	n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	точный тест Фишера, р
АГ	36, 97 [86; 100]%	35, 95 [82; 99]%	1,03 [0,94; 1,13]	>0,999
СД	10, 27 [15; 43]%	9, 24 [13; 40]%	1,11 [0,51; 2,42]	>0,999
Ожирение	15, 41 [26; 57]%	14, 38 [24; 54]%	1,07 [0,61; 1,89]	>0,999
Перенесенный инсульт	4, 11 [4; 25]%	4, 11 [4; 25]%	1 [0,27; 3,7]	>0,999
ИМ	21, 57 [41; 71]%	19, 51 [36; 67]%	1,11 [0,73; 1,68]	0,816
Ствол ЛКА	13, 35 [22; 51]%	9, 24 [13; 40]%	1,44 [0,7; 2,96]	0,446
ПНА	36, 97 [86; 100]%	35, 95 [82; 99]%	1,03 [0,94; 1,13]	>0,999
ОА	33, 89 [75; 96]%	31, 84 [69; 92]%	1,06 [0,89; 1,28]	0,736
ПКА	34, 92 [79; 97]%	27, 73 [57; 85]%	1,26 [1,01; 1,57]	0,064
ФП	5, 14 [6; 28]%	5, 14 [6; 28]%	1 [0,32; 3,17]	>0,999

Примечание: * — обозначены статистически значимо различающиеся показатели, [†] — среднее ± стандартное отклонение приводится для нормально распределенных показателей, сравниваемых t-критерием Стьюдента.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертония, СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда в анамнезе, ствол ЛКА — ствол левой коронарной артерии, ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Сравнение операционных данных

Показатель	Группа аспирилотерапии, N=37	Группа контроля, N=37	Сравнение групп	
	МЕД [ИКИ]	МЕД [ИКИ]	разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, p
ИК, мин	60 [45; 70]	52 [40; 60]	7 [3; 16]	0,18
ОАо, мин	35 [24; 42]	31 [24; 37]	3 [3; 9]	0,322
Длительность госпитализации, сут.	15 [13; 18]	15 [13; 18]	1 [1; 3]	0,456
	n, % [95% ДИ]	n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	точный тест Фишера, p
ЭАЭ	0, 0 [0; 9]%	1, 3 [0; 14]%	-	>0,999
Пластика ЛЖ при аневризмах	1, 3 [0; 14]%	2, 5 [1; 18]%	0,5 [0,05; 5,28]	>0,999

Сокращения: ИК — длительность искусственного кровообращения, ОАо — время окклюзии аорты, ЭАЭ — коронарная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек.

двух групп лечения. Операционные данные суммированы в таблице 2.

Исходные данные пациентов, представленные в таблице 1, показывают, что группы были абсолютно сопоставимы, а проведенное хирургическое лечение было идентичным в обеих группах, о чем говорят данные таблицы 2. Течение послеоперационного периода не отличалось между группами по частоте встречаемо-

сти кардиотонической поддержки. Показатели интра- и послеоперационной кровопотери приведены в таблице 3, из которой видно, что интраоперационная кровопотеря значимо не отличалась между группами, а послеоперационная достоверно отличалась: в группе аспирилотерапии дренажные потери за первые сутки были достоверно больше, но эта достоверная разница составила в среднем 100 мл (95% ДИ от 0 до 110 мл),

Таблица 3

Результаты сравнения кровопотерь и отделяемого по дренажам в группах лечения и контроля

Показатель	Группа аспириротерапии, N=37	Группа контроля, N=37	Сравнение групп	
	МЕД [ИКИ]	МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, р
Дренажные потери за 24 ч, мл	400 [300; 500]	300 [300; 400]	100 [0,00; 110]	0,027*
Интраоперационная кровопотеря, мл	300 [250; 350]	300 [250; 300]	0,00 [0,00; 50]	0,166

Примечание: * — обозначены статистически значимо различающиеся показатели.

Таблица 4

Числовые показатели гемотрансфузии

Показатель	Группа аспириротерапии, N=37	Группа контроля, N=37	Сравнение групп	
	МЕД [ИКИ]	МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, р
Объем эр. массы, мл	338 [310,5; 350,5] n=6	373 [343,5; 580,25] n=6	33 [-6; 60]	0,333
Объем СЗП, мл	470 [355; 750] n=11	335 [277,5; 392,5] n=2	-	>0,999
Уровень Hb, г/л, до операции	140 [130; 149]	137 [128; 148]	3 [-4; 9]	0,492
Уровень Hb, г/л, через 24 ч после операции	105 [95; 114]	112 [98; 124]	7 [0; 14]	0,061
Количество Эр.х10 ¹² л до операции	4,6 [4,28; 4,89]	4,49 [4,06; 4,71]	0,14 [-0,09; 0,38]	0,222
Количество Эр.х10 ¹² л через 24 ч после операции	3,41 [3; 3,69]	3,56 [3,22; 3,91]	0,15 [-0,09; 0,34]	0,265

Сокращения: Hb — гемоглобин, Эр. — эритроциты.

Таблица 5

Частотные показатели гемотрансфузии

Показатель	Группа аспириротерапии, N=37	Группа контроля, N=37	Сравнение групп	
	п, % [95% ДИ]	п, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р
Количество проведенных трансфузий эритроцитной массы	6, 16% [8%; 31%]	6, 16% [8%; 31%]	1 [0,35; 2,82]	>0,999
Количество трансфузий СЗП	11, 30% [17%; 46%]	2, 5% [1%; 18%]	5,5 [1,31; 23,12]	0,012*

Примечание: * — обозначены статистически значимо различающиеся показатели.

Таблица 6

Осложнения послеоперационного периода

Показатель	Группа аспириротерапии, N=37	Группа контроля, N=37	Сравнение групп	
	п, % [95% ДИ]	п, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р
Перикардит	4, 11 [4; 25]%	2, 5 [1; 18]%	2,00 [0,39; 10,26]	0,674
Плеврит	14, 38 [24; 54]%	12, 32 [20; 49]%	1,17 [0,63; 2,17]	0,808
Инфекция мягких тканей	1, 3 [0; 14]%	2, 5 [1; 18]%	0,50 [0,05; 5,28]	>0,999
ОНМК	1, 3 [0; 14]%	1, 3 [0; 14]%	1,00 [0,06; 15,40]	>0,999
Инфаркт миокарда	0, 0 [0; 9]%	3, 8 [3; 21]%	0 [0,00; +∞]	0,240

что не имеет принципиального значения для ведения больных в послеоперационном периоде. Периоперационная кровопотеря в сравниваемых группах была незначительная и не привела к существенному снижению уровня гемоглобина и эритроцитов, которое бы потребовало дополнительных мероприятий интенсивной терапии. Частота проведения гемотрансфузий и объемы перелитых компонентов крови приведены в таблицах 4 и 5.

Статистически значимой разницы между группой аспириротерапии и контроля для количественных

показателей объема эритроцитной массы, объема свежзамороженной плазмы (СЗП), уровня Hb до и после операции, количества эритроцитов до и после операции, не найдено. Статистически значимо различается частота проведения трансфузий СЗП — 11 случаев, 30% [17%; 46%] в группе аспириротерапии против 2 случаев, 5% [1%; 18%] в группе контроля (р=0,012). Но величина перелитой СЗП тоже не играет существенной роли в определении тактики послеоперационного течения и лечения пациентов т.к. в среднем при сравнении групп коли-

чество перелитой СЗП между группами не отличалось (табл. 4)

Анализ послеоперационных осложнений и исходов АКШ представлены в таблице 6. Ни в одной из групп не было зафиксировано развития ишемических цереброваскулярных событий в раннем послеоперационном периоде после АКШ. В группе контроля зафиксировано 3 случая периоперационного инфаркта миокарда (ИМ), диагностированного на основании повышения кардиоспецифических ферментов некроза миокарда, однако межгрупповая разница не явилась статистически значимой.

Не было получено значимых различий по частоте развития большинства других важных событий, за исключением большей частоты развития гидроторакса в группе аспирилотерапии (75,6% против 56,8% в группе стандартной терапии, $p=0,02$), что, тем не менее, не сопровождалось увеличением потребности в проведении пункций плевральной полости.

Обсуждение

Вопрос о влиянии приема аспирина на результаты хирургического дискутируется уже более 40 лет, а именно, с тех пор, как АКШ вошло в повседневную клиническую практику [6, 7]. Постоянный прием аспирина у больных ИБС входит в стандарт медикаментозного лечения и является хорошей профилактикой развития тромбоза коронарных артерий с развитием острого коронарного синдрома [7, 8]. Однако аспирин, являясь антиагрегантом, удлиняет время свертывания, препятствует образованию тромбов. Это стало причиной появления рекомендаций по отмене этого препарата за 5-7 дней до любых плановых операций [9], в том числе и при подготовке больных к АКШ. Ранее проведенные исследования показали, что операция реваскуляризации миокарда, проведенная на фоне приема аспирина, сопровождается значительно большей кровопотерей и требует дополнительных гемотрансфузий [4], хотя некоторые исследования утверждали, что непрекращающийся прием антиагреганта приводит к уменьшению количества периоперационных ИМ [7, 10].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что, несмотря на некоторое увеличение объема послеоперационной кровопотери (средняя разница 100 мл, 95% ДИ от 0 до 110 мл, $p=0,027$), при проведении операции АКШ на фоне продолжающегося приема аспирина, не выявлено увеличение потребности в проведении реопераций по поводу кровотечений, либо ухудшением исходов вмешательства. Средняя разница 100 мл послеоперационной кровопотери клинически незначительна (хотя статистически значима). Проведение аспирилотерапии сопровождалось

большей частотой проведения трансфузий СЗП, что, безусловно, связано с повышенной кровоточивостью.

Увеличение послеоперационной кровопотери не связано с каким-либо увеличением послеоперационных осложнений. Уровни биомаркеров периоперационного повреждения миокарда оставались практически одинаковыми в обеих группах. В связи с довольно низкой частотой ранних серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, детальный анализ выполнить невозможно. Хорошо известен мета-анализ, проведенный Sun J, et al. в 2008г, в котором продемонстрировано, что в рандомизированных исследованиях предоперационный прием аспирина сопровождался увеличением объема послеоперационной кровопотери (средняя разница 104,9 мл, 95% ДИ от 19,2 до 190,6 мл) и частоты реопераций по поводу кровотечений (отношение шансов 2,5, 95% ДИ от 1,2 до 5,4), хотя результаты были зависимы от дозы аспирина. Так, в субанализе результатов исследований, в которых применялся аспирин в дозе <325 мг/сут. (стандартная в настоящее время дозировка), объем послеоперационной кровопотери значимо не различался в группах сравнения (средняя разница 65,3 мл, 95% ДИ от 20,2 до 150,8 мл). Многие авторы в своих работах приходят к заключению, что требуется крупное рандомизированное исследование, решающее вопросы проведения аспирилотерапии в предоперационном периоде АКШ.

В 2016г опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования ATACAS. В ходе выполнения этого исследования сравнивали эффективность и безопасность тактики прекращения и тактики продолжения приема аспирина перед хирургическим вмешательством на коронарных артериях. Применение аспирина по сравнению с плацебо до хирургического вмешательства на коронарных артериях не приводит ни к снижению риска смерти или осложнений, обусловленных тромбозом, ни к увеличению риска развития кровотечения.

В представленном исследовании показано, что аспирилотерапия не влияла на исход хирургического лечения. В связи с этим, при постановке вопроса об обязательной отмене аспирина и увеличении предоперационного периода на 5-7 дней можно считать нецелесообразным.

Ограничения исследования. В нашем исследовании мы включали только пациентов со стабильной ИБС, что делает исследование менее обобщенным. Возможно, что результаты отличались бы, если бы были включены пациенты с острым коронарным синдромом.

Литература

1. Chernyavskiy AM, Nesmachnyy AS, Ruzmatov TM, et al. Surgical on-pump beating-heart treatment of ischemic patients with low LF ejection fraction: immediate results. *Patol. krovoobrash. kardiokhir.* 2015; 19 (1): 51-8. Russian (Чернявский А. М., Несмачный А. С., Ружматов Т. М., и др. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения: непосредственные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015; 19 (1): 51-8). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-51-58>
2. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17; 370 (16): 1494-503.
3. Kamran M, Ahmed A, Dar MI, Khan AB. Effect of aspirin on postoperative bleeding in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Aug; 14 (4): 224-9.
4. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, et al. Preoperative aspirin decreases platelet aggregation and increases postoperative blood loss: a prospective, randomised, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994; 8 (8): 404-9.
5. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention — cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation review a meta-analysis. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 399-414.
6. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983 Aug 18; 309 (7): 396-403.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
8. WHO Model Lists of Essential Medicines. ADULTS — 19th edition (April 2015) Rev. November 2015.
9. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75: 40-7.
10. Hastings SLM, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015; 115: 376-85.

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Приволжском федеральном округе России
Министерство здравоохранения Республики Мордовия
ФГБОУ ВО “Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева”
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России
Мордовское республиканское общество врачей-терапевтов
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”**

III МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

28-29 ноября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в III Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, которая состоится в г. Саранск, ул. Полежаева, дом 44, корпус 3 (Дворец культуры и искусств Мордовского государственного университета).

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор. Тел.: 8926 228 3309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru
430005 Саранск, ул. Коммунистическая, 64. Еремина Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, председатель

Мордовского республиканского общества врачей-терапевтов. Тел. моб.: 8 909 3276263, 8 (8342) 476885. E-mail: eeu61@mail.ru

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **20 ноября 2017г** на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению мероприятий осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”: www.cardioprogres.ru

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И ХЛОРТАЛИДОНА: МОЖНО ЛИ БОРЬБЫ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ ОДНОВРЕМЕННО?

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Нестерова Е. А., Голубкова Э. И., Несветов В. В.

Артериальная гипертензия (АГ) и ожирение являются основными факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Жировая ткань является не только хранилищем энергетических запасов, но и активным эндокринным органом, синтезирующим биологически активные соединения, которые способствуют развитию АГ. Пациенты с АГ и ожирением относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и нуждаются в эффективной комбинированной антигипертензивной терапии. Одним из таких препаратов является фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона, чья эффективность и безопасность подтверждена многочисленными исследованиями. В нашем клиническом примере показано положительное действие Эдарби Кло на офисное и суточное артериальное давление (АД), основные параметры жесткости аорты и структурно-функциональное состояние миокарда в покое и при физической нагрузке у пациента с АГ и ожирением.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 102–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-102-106>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, жесткость аорты, диастолическая дисфункция, толерантность к физической нагрузке.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Шупенина Е. Ю.* — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Нестерова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Голубкова Э. И. — аспирант кафедры клинической функциональной диагностики, Несветов В. В. — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, САД — систолическое артериальное давление, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографический.

Рукопись получена 01.08.2017
 Рецензия получена 03.08.2017
 Принята к публикации 10.08.2017

COMBINATION OF AZILSARTAN MEDOXOMIL AND CHLORTHALIDONE: IS IT POSSIBLE TO FIGHT SYSTEMIC HYPERTENSION AND OBESITY TOGETHER?

Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Nesterova E. A., Golubkova E. I., Nesvetov V. V.

Arterial hypertension (AH) and obesity are the main risk factors of chronic non-communicable diseases. Adipous tissue is not only a depot for energetic compounds, but is an active endocrine organ synthesizing biologically active substances that facilitate development of AH. Patients with AH and obesity are in the high cardiovascular risk group and demand effective combination antihypertension therapy. One of such drugs is the fixed combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone, which safety and efficacy are confirmed by various trials. Our clinical case demonstrates positive action of Edarbi Clo on office and 24-hour blood pressure (BP), main parameters of aorta stiffness and structural and functional condition of myocardium at rest, as in exertion in patient with AH and obesity.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 102–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-102-106>

Key words: arterial hypertension, obesity, aortic stiffness, diastolic dysfunction, exercise tolerance.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Основной вклад в смертность вносят хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), преобладающую долю среди которых составляют болезни системы кровообращения. В России ХНИЗ являются причиной 75% всех смертей взрослого населения, из них 57% приходится на сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время признано, что широкое распространение ХНИЗ обусловлено особенностями образа жизни и связанными с ним факторами риска, главными из которых считаются артериальная гипертензия (АГ) и ожирение [1].

АГ является одним из самых распространенных хронических заболеваний; в странах Евросоюза она выявляется у 35–40%, а в РФ — у 44% взрослого населения с резким возрастанием по мере старения [2].

Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых заболеваний непрерывна и не зависит от других факторов риска. По данным проспективных исследований АГ увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца в 3 раза, а от инсульта — в 6 раз. К тому же, ситуация осложняется недостаточным контролем АГ среди населения. Если в США АД адекватно контролируется у 53% населения, то в России уровень АД контролируют около 14,4% женщин и 30,9% мужчин [3].

Ожирение — метаболическое нарушение, приобретающее характер эпидемии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ожирение одним из наиболее распространенных среди взрослого населения хронических заболеваний, которое

перестает быть просто проблемой, связанной с неправильным питанием. В 2014г у 1,9 млрд человек старше 18 лет по всему миру была выявлена избыточная масса тела, из них у 600 млн — ожирение. По данным ВОЗ в Европе в 2015г ожирение было выявлено у 21,5% мужчин и 24,5% женщин. Предполагается, что количество людей с ожирением к 2030г составит 1,1 млрд [4].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в России отмечается увеличение распространенности ожирения, диагностированного как по индексу массы тела (ИМТ), так и по окружности талии (ОТ). Установлено, что в возрасте 35-44 лет ожирением страдает 26,6% мужчин и 24,5% женщин в возрасте 45-54 года — 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55-64 года — 35,7% мужчин и 52,1% женщин [5].

В настоящее время известно, что жировая ткань не является пассивным хранилищем энергетического материала, а представляет собой активный эндокринный и паракринный орган, который вырабатывает большое количество биологически активных соединений, влияющих на сердечно-сосудистую систему [6]. Увеличение жировой ткани приводит к активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые уменьшают утилизацию глюкозы в печени и повышают секрецию инсулина, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия активизирует симпатическую нервную систему, способствуя развитию сосудистого спазма, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофии сосудистой стенки, задержке натрия, снижению почечного кровотока и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Также при ожирении увеличивается продукция адипоцитами ангиотензиногена, происходит активация синтеза ангиотензина II — мощного вазоконстриктора, способствующего развитию АГ [7].

Ожирение приводит не только к увеличению жировых отложений в классических местах локализации, но и к значительному накоплению запасов липидов внутри и вокруг других органов и тканей, что расценивается как эктопический жир. Одним из таких мест накопления является эпикардиальная жировая ткань. В нормальных условиях эпикардиальный жир действует как буферная система, абсорбируя жирные кислоты и защищая сердце от их высокой концентрации. При избыточном накоплении эпикардиальный жир может оказывать местное воздействие на коронарное кровоснабжение, секретируя адипокины и провоспалительные цитокины в коронарный кровоток, способствуя развитию гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8].

Пациенты с АГ и ожирением относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и нуждаются

в комбинированной антигипертензивной терапии. Проведенные исследования показали, что назначение комбинированной терапии эффективнее, чем усиление монотерапии [9]. В свою очередь, приверженность пациентов к фиксированным комбинациям препаратов существенно выше, чем к свободным, что объясняет их эффективность [10]. Одним из примеров фиксированной комбинации антагониста рецепторов ангиотензина и тиазидоподобного диуретика является препарат Эдарби Кло. В состав препарата входит азилсартана медоксомил и хлорталидон. Оба компонента доказали свою эффективность в многочисленных исследованиях. Так, в исследовании Sica D, et al. [11] было показано, что азилсартан в дозе 40 и 80 мг/сут. сильнее снижает суточное систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), чем валсартан в максимальной дозе 320 мг. В работе Rakugi H, et al. азилсартана медоксомил более эффективно снижал офисное и суточное АД, по сравнению с кандесартаном [12], в исследовании Bönner G, et al. [13] целевой уровень АД был достигнут у большего количества пациентов, принимавших азилсартан, чем на фоне длительного приема рамиприла. В некоторых доклинических исследованиях продемонстрированы дополнительные свойства азилсартана [14]. В работе Iwai M, et al. [15] было показано, что азилсартан более существенно, чем кандесартан, усиливает потребление глюкозы, увеличивает секрецию адипонектина жировой тканью и уменьшает размер и количество адипоцитов у подопытных мышей. Авторы исследования предполагают, что данный препарат может оказаться более эффективным, чем другие представители этого класса у больных с ожирением или метаболическим синдромом. Похожие результаты были получены в работах Zhao M и Hye Khan, et al. [16, 17], в эксперименте с лабораторными крысами, страдавшими ожирением, азилсартан повышал чувствительность тканей к инсулину, улучшал сократительную функцию ЛЖ, обладал кардио- и нефропротективным действием. В исследовании Tarikuz Zaman AK, et al. азилсартан оказывал кардиопротективное действие у лабораторных мышей с моделированным ожирением, инсулинорезистентностью и повышенной нагрузкой на ЛЖ [18].

Хлорталидон — тиазидоподобный диуретик, действующий на дистальные каналы нефрона и обладающий длительным периодом полувыведения (около 45 часов), что обуславливало его высокую эффективность. Как и другие тиазидоподобные диуретики, хлорталидон в меньшей степени, чем гидрохлортиазид, влияет на углеводный и липидный обмен, являясь метаболически нейтральным препаратом [19]. Эффективность хлорталидона была подтверждена у 7270 пациентов с метаболическим синдромом, участвовавших в исследовании ALLHAT

(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [20]. Хлорталидон эффективно снижал офисное АД, не уступая группам сравнения (амлодипин, лизиноприл, доксазозин), не оказывая существенного влияния на углеводный и липидный обмен включенных пациентов. В доклиническом исследовании Jin Ch, et al. хлорталидон оказывал гипотензивное и нефропротективное действие у крыс с АГ и метаболическим синдромом [21]. В ретроспективном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) с участием 12866 пациентов с АГ и сроком наблюдения более 10 лет было показано, что длительное применение хлорталидона, по сравнению с гидрохлортиазидом, сопровождается более низким риском сердечно-сосудистых событий [22]. В рандомизированном исследовании Ernst ME, et al. [23] с участием пациентов с АГ 1-2 степени хлорталидон в суточной дозе 12,5-25 мг более эффективно снижал среднее суточное САД, чем гидрохлортиазид 25-50 мг/сут. Преимущество хлорталидона было подтверждено результатами мета-анализа, проведенного Carter BL, et al. [24]. Проанализировав данные 137 исследований, авторы выяснили, что в суточной дозе 12,5-25 мг хлорталидон и гидрохлортиазид снижают офисное САД, в среднем, на $24 \pm 6,7$ мм рт.ст. и $14 \pm 4,1$ мм рт.ст., соответственно.

Эффективность фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона показана в трех рандомизированных клинических исследованиях [25-27], в которых суммарно участвовало 3394 пациента с АГ 2 степени. Изучаемая комбинация сравнивалась с монотерапией азилсартаном и хлорталидоном, свободной комбинацией азилсартана и гидрохлортиазида, фиксированной комбинацией олесартана и гидрохлортиазида. В качестве конечных точек рассматривалось снижение офисного или суточного АД за 8-12-недельный период. Во всех трех исследованиях было выявлено достоверно более выраженное снижение офисного и суточного САД и ДАД на фоне приема фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона, чем в группах сравнения, однако в работах Bakris GL, et al. [26] и Cushman WC, et al. [27] указано, что суточные дозы хлорталидона и гидрохлортиазида, возможно, были не вполне сопоставимы. Согласно представленным демографическим данным, во всех трех исследованиях участвовали пациенты с избыточной массой тела и ожирением.

На базе Городской клинической больницы имени братьев Бахрушиных Департамента Здравоохранения г. Москвы нами было проведено клиническое наблюдение пациента А., 40 лет, обратившегося с жалобами на часто возникающую интенсивную головную боль в теменной и затылочной области, сопровождающуюся общей слабостью. Из анамнеза известно, что пациент работает менеджером, условия труда оцени-

вает как хорошие, психоэмоциональные нагрузки испытывает редко. В последние полгода отмечает повышение АД до 180/110 мм рт.ст. преимущественно в вечерние часы. Самостоятельно принимал эналаприл в суточной дозе 5 мг и индапамид 1,5 мг/сут. Со слов пациента, эти препараты принимает его мама, страдающая АГ.

При общем осмотре выявлено абдоминальное ожирение 3 ст., ИМТ $42,9 \text{ кг/м}^2$, объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) — 1,13, ОТ/рост — 0,79. По данным биохимического анализа крови была выявлена дислипидемия: увеличение уровня общего холестерина ($5,53 \text{ ммоль/л}$), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($3,87 \text{ ммоль/л}$), триглицеридов ($2,17 \text{ ммоль/л}$), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до $0,9 \text{ ммоль/л}$. Учитывая антропометрические данные, наличие АГ и дислипидемии, у пациента было констатировано наличие метаболически активного ожирения 1 стадии, высокого кардиометаболического риска. Среднее офисное АД составило 143/101 мм рт.ст.

По результатам суточного мониторирования АД у пациента была зарегистрирована систоло-диастолическая АГ в течение суток с недостаточным снижением АД в ночное время (non-dipper) и повышенной вариабельностью САД и ДАД в дневные (16 и 15 мм рт.ст.) и ночные (10, 12 мм рт.ст., соответственно) часы. Также отмечались эпизоды повышения АД до 180/100 мм рт.ст. в дневные и вечерние часы на фоне физической нагрузки (быстрая ходьба на работу и домой). Было зарегистрировано существенное повышение среднего суточного пульсового АД — 62 мм рт.ст. При суточном анализе параметров жесткости аорты выявлено увеличение скорости пульсовой волны до 11,8 м/с, повышение центрального САД до 134 мм рт.ст., при этом средний суточный индекс аугментации в аорте (AI_{ао}) составил 18%, что не превышает норму.

По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий комплекс интима-медиа не был расширен (толщина 0,7 мм), однако его дифференцировка на слои была нарушена. Также у пациента была выявлена атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет левой общей сонной артерии на 30%.

При проведении эхокардиографического исследования основные показатели находились в пределах нормы. Обращала на себя внимание толщина межжелудочковой перегородки (1,2 см), однако индексированная масса миокарда ЛЖ была в пределах нормы (91 г/м^2). Толщина эпикардального жира, расположенного за свободной стенкой правого желудочка, составила 1,17 см. Также отмечались начальные признаки диастолической дисфункции ЛЖ: увеличение объема левого предсердия (69 мл), снижение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ Е (49 см/с), определенной

при импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока и соотношения этого показателя с максимальной скоростью А позднего диастолического наполнения ЛЖ E/A (0,79).

Стандартное эхо- и доплерэхокардиографическое исследование пациента А. было дополнено оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ по двумерному эхокардиографическому (ЭхоКГ) изображению для выявления ранних нарушений его сократимости на фоне АГ. При расчете глобальной продольной деформации ЛЖ ее величина составила $-(\text{минус})15,9\%$, что свидетельствовало о доклиническом снижении систолической функции ЛЖ, хотя ФВ ЛЖ у этого пациента была в пределах нормы (67%).

Для более точной оценки диастолической функции ЛЖ пациенту было проведено кардиопульмональное тестирование и стресс-эхокардиография.

При проведении нагрузочной пробы был выбран ступенчатый протокол с максимальной нагрузкой 300 Вт, продолжительностью каждой ступени по 5 минут и увеличением нагрузки на 25 Вт на каждой ступени. АД во время нагрузки измерялось каждые 3 минуты. ЭхоКГ оценка диастолической функции проводилась в покое, на уровне нагрузки 50 Вт, при достижении субмаксимальной ЧСС и в период восстановления.

У пациента А. было выявлено снижение толерантности к физической нагрузке (5,4 МЕТ). Нагрузочная проба была остановлена из-за высокого АД (240/110 мм рт.ст), выраженной одышки и мышечной усталости (9 баллов по шкале Борга). Максимальная нагрузка, выполненная пациентом, составила 77% от должной (175 Вт), при этом отмечалось снижение пикового потребления кислорода ($VO_2 < 20$ мл/мин/кг), кислородного пульса ($VO_2/ЧСС < 16$ мл), однако показатели вентиляции (VE, VE/VCO_2 , BR-дыхательный резерв) остались в пределах нормальных значений. При проведении стресс-ЭхоКГ достоверных признаков нарастания диастолической дисфункции выявлено не было. При достижении максимально переносимой пациентом нагрузки (ЧСС — 146 в мин.) пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ E составила 132 см/сек, пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца ЛЖ — $e'_{\text{септ.}}$, определенная при тканевой доплерографии — 19 см/с, соотношение этих показателей — $E/e'_{\text{ср.}}$ составило 7,1, а соотношение E и систолической скорости движения септальной стенки ЛЖ — $E/e'_{\text{септ.}}$ — 6,9.

У пациента была диагностирована АГ II стадии, 2 степени, риск ССО высокий. Ему была рекомендована гипокалорийная диета с ограничением поваренной соли, назначен азилсартана медоксомил и хлорталидон (Эдарби Кло) в суточной дозе 40/12,5 мг однократно утром и аторвастатин в дозе 20 мг/сут.

На фоне регулярного приема препарата самочувствие пациента улучшилось. В течение первой недели пациента изредка беспокоили эпизоды головокружения, проходящие в покое и связанные со снижением АД. В дальнейшем эти эпизоды не повторялись. Через месяц регулярного приема препарата среднее офисное АД составило 113/78 мм рт.ст, через 3 месяца — 111/79 мм рт.ст., через 6 месяцев — 112/81 мм рт.ст.

За 6 месяцев наблюдения пациент похудел на 11 кг, ИМТ составил $39,5 \text{ кг/м}^2$, что соответствовало 2 ст. ожирения. Соотношение ОТ/ОБ не изменилось и составило — 1,12, ОТ/рост — 0,75.

По результатам повторного биохимического анализа крови, проведенного через 6 мес., отмечалось небольшое снижение уровня общего холестерина (5,36 ммоль/л), ЛПНП (3,24 ммоль/л), триглицеридов (1,89 ммоль/л), незначительное увеличение уровня ЛПВП (1,18 ммоль/л), однако нормальных значений эти показатели не достигли.

При повторном суточном мониторинге АД, проведенном через 6 месяцев от начала наблюдения, АГ выявлена не была, тип суточной кривой и вариабельность САД и ДАД в течение суток нормализовались (10, 11, 7, 9 для САД и ДАД в дневное и ночное время, соответственно). Также отмечалось снижение среднесуточного пульсового АД до 45 мм рт.ст., центрального САД до 113 мм рт.ст. и незначительное уменьшение скорости пульсовой волны до 11,1 м/с.

При повторном дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий толщина комплекса интима-медиа не изменилась, размер атеросклеротической бляшки и степень стеноза левой общей сонной артерии остались прежними.

Повторная ЭхоКГ также не выявила существенной динамики основных показателей: объем левого предсердия не изменился, отмечалось незначительное снижение индексированной массы миокарда ЛЖ до $87,8 \text{ г/м}^2$, толщины эпикардального жира до 1,07 см. Признаков диастолической дисфункции в покое выявлено не было. При анализе глобальной продольной деформации ЛЖ отмечалась положительная динамика — сократимость миокарда улучшилась, глобальная продольная деформация ЛЖ возросла с $-(\text{минус})15,49\%$ до $-(\text{минус})17,5\%$, однако нормальных значений не достигла.

При повторном кардиопульмональном тестировании было выявлено повышение толерантности к физической нагрузке (7,4 МЕТ). Благодаря эффективной антигипертензивной терапии гипертонической реакции АД на нагрузку выявлено не было. Проба была остановлена при достижении пациентом субмаксимальной ЧСС (153 уд./мин). Максимальная нагрузка, выполненная пациентом, составила 90% от должной (200 Вт). Основные сердечно-сосудистые и вентиляционные показатели находились в пределах нормальных значений (VO_2 — 26 мл/мин/кг, $VO_2/ЧСС$ —

16,4 мл, дыхательный резерв BR — 49%). Повторная стресс-ЭхоКГ также не выявила достоверных признаков диастолической дисфункции. Пациенту рекомендовано дальнейшее лечение препаратом Эдарби Кло.

Заключение

Как показывают проведенные многоцентровые рандомизированные и наблюдательные исследования, фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с АГ и ожирением. По мнению исследователей, эффективность препарата обусловлена совокупностью преимуществ азилсартана и хлорталидона над другими представителями антагонистов рецепторов ангиотензина и диуретиков. Оба компонента обладают дли-

тельным периодом воздействия и рядом дополнительных свойств, позволяющих использовать их в качестве комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с ожирением и метаболическими нарушениями. В нашем клиническом примере описаны результаты длительного лечения препаратом Эдарби Кло пациента с АГ, ожирением и дислипидемией. На фоне приема препарата отмечалась нормализация офисного АД, показателей суточного мониторирования АД (вариабельности, пульсового АД), суточного центрального САД. Кроме того, регулярный прием Эдарби Кло сопровождался улучшением глобальной продольной деформации ЛЖ, повышением толерантности к физической нагрузке, что подтверждает кардиопротективное действие препарата.

Литература

- Boytsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov GP, et al. Prevention of chronic non-infectious diseases. Guidelines. Moscow 2013; p136. Russian (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. и соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. Москва 2013 г., 136 с).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz R, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2013; 31: 1281-357.
- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13 (4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (4): 4-14).
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Eur. J. Obes. 2013; 8: 402-24.
- Balanova YuA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. Preventive Medicine 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и соавт. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; 5: 42-52).
- Balarini C, Braga V. New Translational Insights on Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes and Beyond. Front. Physiol. 2016; 10 (7): 229.
- Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2007; 10 (2): 142-8.
- Shirani J, Sarin S, Wenger C, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. Am. J. Cardiol. 2008; 102 (6): 767-71.
- Wald D, Law M, Morris J, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure; meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290-300.
- Gupta A, Arshad S, Poulter N. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399-407.
- Sica D, White W, Weber M, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J. Clin. Hypertens. 2011; 13 (7): 467-72.
- Rakugi H, Enya K, Sujiura K, et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. Hypertens. Res. 2012; 35 (5): 552-8.
- Bönniger G, Bakris G, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J. Hum. Hypertens. 2013; 27 (8): 479-86.
- Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Nesterova EA. Azilsartan medoxomil capabilities in arterial hypertension and obesity: clinical case. Cardiology 2016; 11 (56): 108-12 (Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Нестерова Е.А. и соавт. Возможности азилсартана медоксомила при артериальной гипертензии и ожирении: случай из практики. Кардиология 2016; 11 (56): 108-12).
- Iwai M, Chen R, Imura Y, et al. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. Am. J. Hypertens. 2007; 20: 579-86.
- Zhao M, Li Y, Wang J, et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. Diabetes Obes. Metab. 2011; 13(12): 1123-9.
- Hye Khan M, Neckar J, Cummins B, et al. Azilsartan decreases renal and cardiovascular injury in the spontaneously hypertensive obese rat. Cardiovasc. Drugs Ther. 2014; 28 (4): 313-22.
- Tarikuz Zaman A, McLean D, Sobel B. The efficacy and tolerability of azilsartan in obese insulin-resistant mice with left ventricular pressure overload. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2013; 62 (4): 381-7.
- Akram J, Sheikh U, Mahmood M, et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. Curr Med Res Opin 2007; 23: 2929-36.
- Wright JT, Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2008; 168: 207-17.
- Jin Ch, Jeon Y, Kleven D, et al. Combined endothelin A blockade and chlorthalidone treatment in a rat model of metabolic syndrome. J. Pharmacol. and Experim. Ther. 2014; 351: 467-73.
- Dorsch M, Gillespie B, Erickson S, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57: 689-9421.
- Ernst M, Carter B, Goerdt C, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47: 352-8.
- Ernst M, Carter B, Zheng S, et al. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens 2010; 23: 440-6.
- Sica D, Bakris G, White W, et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284-92.
- Bakris G, Sica D, White W, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1229.
- Cushman W, Bakris G, White W, et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. Hypertension 2012; 60: 310-18.

АНАЛИЗ ПРАКТИКИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПО ДАННЫМ ДВУХ АМБУЛАТОРНЫХ РЕГИСТРОВ

Марцевич С. Ю.¹, Загребельный А. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Воробьев А. Н.², Правкина Е. А.² от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА

Цель. Изучить принципы назначения антигипертензивных препаратов (АГП), включая, в первую очередь, использование комбинированной терапии, в условиях реальной клинической практики по данным двух амбулаторных регистров, проводившихся в районных поликлиниках г. Рязани (РЕКВАЗА) и в специализированном научном центре г. Москва (ПРОФИЛЬ).

Материал и методы. В регистр РЕКВАЗА были включены данные 3690 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у 3648 (98,9%) из которых была диагностирована АГ. Из 1531 больных, данные которых были включены в регистр ПРОФИЛЬ за период 2011–август 2015 гг., АГ была диагностирована у 1230 человек (80,3%). Средний возраст пациентов в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ составил $66,3 \pm 12,8$ и $63,7 \pm 11,4$, соответственно. Процентное соотношение мужчин и женщин в регистре РЕКВАЗА было 28% и 72%, в регистре ПРОФИЛЬ — 54% и 46%, соответственно.

Результаты. При сравнительном анализе данных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ было выявлено, что в пациенты регистра РЕКВАЗА были старше, среди них преобладали женщины (72%), АГ была диагностирована почти в 100% случаев, была более тяжелой и отягощена более обширной коморбидностью. По количеству назначенных АГП данные обоих регистров значительно не различались: каждому третьему пациенту было назначено 2 АГП, каждому четвертому — 3, каждый пятый принимал лишь один АГП.

Фиксированные комбинации АГП в обоих регистрах применялись в среднем в 15% случаев.

Целевой уровень АД был достигнут у 26,1% больных АГ регистра РЕКВАЗА и у 37,6% пациентов с АГ регистра ПРОФИЛЬ; при АГ 3 степени — в 21,9% и 34,2% случаев, соответственно.

Заключение. При в целом аналогичных подходах к назначению АГП, соответствующих современным клиническим рекомендациям, конечный результат лечения в виде достижения целевых цифр АД оказался существенно лучше в специализированном кардиологическом центре, что, скорее всего, отражает лучшую приверженность назначенной терапии в регистре ПРОФИЛЬ.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 107–113
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-107-113>

Ключевые слова: амбулаторные регистры, артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации.

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва; ²Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия.

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Загребельный А. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю.

Рабочая группа регистра РЕКВАЗА: Воробьев А. Н., Деев А. Д., Загребельный А. В., Козминский А. Н., Кудряшов Е. Н., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Мосейчук К. А., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Правкина Е. А., Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Якушин С. С.

Марцевич С. Ю.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Лукьянов М. М. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Воробьев А. Н. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ, Правкина Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 SMartsevich@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, БРА — блокатор ренин-ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КР — клинические рекомендации, ТДУ — тиазидный диуретик, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 10.05.2017
 Рецензия получена 12.05.2017
 Принята к публикации 19.05.2017

ANALYSIS OF THE PRACTICE OF COMBINATIONAL ANTIHYPERTENSION THERAPY BY THE DATA FROM TWO OUTPATIENT REGISTRIES

Martsevich S. Yu.¹, Zagrebelniy A. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Vorobyev A. N.², Pravkina E. A.² on behalf of the workgroups of PROFILE and RECVASA studies

Aim. To investigate on the ways antihypertension drugs (AD) prescription, including, firstly, combinational therapy, in real conditions, by the data from two outpatient registries done in district polyclinics of Rязan city (RECVASA) and in specialized scientific center in Moscow (PROFILE).

Material and methods. To the RECVASA registry, 3690 patients were included, with cardiovascular diseases, and in 3648 (98,9%) arterial hypertension was diagnosed. Among 1531 patient's data included into PROFILE registry during August 2011 — August 2015, hypertension was diagnosed in 1230 (80,3%). Mean age of RECVASA and PROFILE patients was $66,3 \pm 12,8$ and $63,7 \pm 11,4$, respectively. In overall data, males and females ratio were 28% and 72%, respectively, in RECVASA, and 54% and 46%, resp., in PROFILE.

Results. In comparative analysis of the registries, it was found that RECVASA patients were older, and women predominated (72%). Hypertension was diagnosed in almost 100%, was more severe and more comorbid. By the number of prescribed AD, both registries were almost identical: every third patient was

prescribed 2 drugs, every fourth — 3, every fifth was taking 1 drug. Fixed combinations of AD were used in 15%, in both registries. The target blood pressure profile was reached in 26,1% of hypertension patients in RECVASA and in 37,6% in PROFILE; in hypertension of 3rd degree — in 21,9% and 34,2% cases, respectively.

Conclusion. In generally analogical approaches to AD, matching with current clinical guidelines, final result of treatment in terms of reached target blood pressure values, was significantly better in specialized cardiological center. This, probably, reflects better adherence to therapy in PROFILE patients.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 107–113
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-107-113>

Key words: outpatients registries, arterial hypertension, combination antihypertension therapy, fixed combinations.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Ryazansky State Medical University named after I.P. Pavlov, Ryazan, Russia.

Workgroup of the RECVASA registry: Vorobyev A. N., Zagrebelny A. V., Kozminsky A. N., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Moseichuk K. A., Nikulina N. N., Pereverzeva K. G., Pravkina E. A., Boitsov S. A., Martsevich S. Yu., Yakushin S. S.

Workgroup of the PROFILE registry: Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Zakharova A. V., Zagrebelny A. V., Kutishenko N. P., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Tolpygina S. N., Martsevich S. Y.

В современных клинических рекомендациях (КР) по лечению артериальной гипертензии (АГ) уже в течение многих лет указано, что достижение целевых цифр артериального давления (АД) с помощью монотерапии возможно лишь у ограниченного числа больных, и что большинству больных, особенно, с выраженной АГ (2 степени и выше), для этого требуется назначить два и более антигипертензивных препарата (АГП) [1]. Учитывая тот факт, что АГ часто сочетается с другими заболеваниями, как кардиологическими, так и не кардиологическими, общее количество назначаемых больному препаратов может достигать 5 и более [2]. Вот почему вопрос приверженности больного к назначаемой врачом терапии в таких случаях крайне актуален. Одним из способов повышения приверженности больного к назначаемой терапии при АГ является использование так называемых фиксированных комбинаций препаратов, содержащих в одной таблетке 2 и более АГП, что значительно повышает удобство приема лекарств. Выбор отдельных препаратов и их дозировок в таких фиксированных комбинациях, как правило, строится на основании современных КР [1, 3]. Практические врачи, однако, не всегда охотно используют фиксированные комбинации АГП, однако четких данных о практике их применения в нашей стране недостаточно.

Целью настоящей работы было изучение основной тактики назначения АГП, в первую очередь, использование комбинированной терапии, в двух амбулаторных регистрах, проводившихся в районных поликлиниках и в специализированном научном центре.

Материал и методы

Для решения поставленных задач был использован материал двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. Регистр РЕКВАЗА является ретро-проспективным регистром, в который включены 3690 пациентов в возрасте 18 лет и старше, обратившихся к участковому терапевту в 2012-2013 гг. одной из трех поликлиник г. Рязань или Рязанской области и наблюдающихся (согласно указаниям в амбулаторной карте) по поводу сердечно-сосудистого заболевания: АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (как одного из них, так и различных сочетаний) [4, 5].

Регистр ПРОФИЛЬ — амбулаторный ретро-проспективный регистр, в который включались данные пациентов специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра. За период с начала 2011 г. по 31 августа 2015 г. в регистр ПРОФИЛЬ был включен 1531 пациент [6, 7].

Информация о назначаемых лекарственных препаратах в обоих регистрах бралась из амбулаторных карт, впоследствии эти данные заносились в специально разработанные карты больных, затем в электронные базы регистров. В обоих регистрах были отобраны больные, имеющие указание на наличие в диагнозе АГ. Проведен анализ данных этих пациентов по количеству, полу, возрасту, степени АГ, наличию в диагнозе основных сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистическая обработка результатов. Для статистической обработки данных регистра применялся пакет статистических программ SPSS Statistics 20.0 IBM® (США). Использовались параметрические и непараметрические методы описательной и аналитической статистики для количественных и качественных переменных (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы и 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением отличным от нормального; вычисление долей для качественных переменных). Для сравнительного анализа данных двух регистров применялись непараметрические критерии для количественных и для качественных переменных (критерий Манна-Уитни, χ^2 , z-критерий для сравнения пропорций), а также метод построения многофакторной модели бинарной логистической регрессии для определения значимых факторов риска. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 приведены основные характеристики всех больных, включенных в регистры РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ, и отдельно больных, имевших в диагнозе указание на наличие АГ. Доля больных АГ в регистре РЕКВАЗА была существенно больше, чем в регистре ПРОФИЛЬ (98,9% и 80,3%, соответственно). Обращает внимание выявленное статистически значимое различие по поло-возрастным характеристикам пациентов двух регистров: в регистре

Таблица 1

**Характеристика всех больных, включенных
в регистры РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ, и больных с указанием в амбулаторной карте на АГ**

Показатель		РЕКВАЗА	ПРОФИЛЬ	Сравнение регистров
Больные, включенные в регистр				
Количество больных	Все	3690 (100%)	1531 (100%)	p<0,05
	Муж	1046 (28,3%)	830 (54,2%)	
	Жен	2644 (71,7%)	701 (45,8%)	
Средний возраст (лет)	Все	66,2±12,9	61,5±13,0	p<0,05
	Муж	63,2±13,2	59,9±13,5	
	Жен	67,4±12,6	63,4±12,2	
Больные, включенные в регистр с указанием на АГ				
Количество больных	Все	3648 (98,87% от 3690)	1230 (80,3% от 1531)	p<0,05
	Муж	1025 (28,1%)	645 (52,4%)	
	Жен	2623 (71,9%)	585 (47,6%)	
Средний возраст (лет)	Все	66,3±12,8	63,7±11,4	p<0,05
	Муж	63,2±13,2	62,3±11,6	
	Жен	67,5±12,5	65,1±10,9	
Степень АГ	1 ст.	14 (0,4%)	233 (18,9%)	p<0,05
	2 ст.	756 (20,7%)	655 (53,3%)	
	3 ст.	2241 (61,4%)	342 (27,8%)	
	Нет данных	637 (17,5%)	0 (0%)	
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	ИБС	2518 (69%)	455 (37%)	p<0,05
	ИМ в анамнезе	418 (11,5%)	231 (18,8%)	p<0,05
	ХСН	2691 (73,8%)	422 (34,3%)	p<0,05
	ФП	521 (14,3%)	195 (15,9%)	p>0,05
	Всего	1,9±0,9	2,6±1,0	p<0,05

РЕКВАЗА преобладали женщины (72%), в регистре ПРОФИЛЬ мужчин было несколько больше, чем женщин (54% и 46%, соответственно). Средний возраст больных РЕКВАЗА был достоверно больше среднего возраста больных в регистре ПРОФИЛЬ ($p<0,05$).

АГ в регистре РЕКВАЗА в целом характеризовалась более тяжелым течением (существенно чаще регистрировалась АГ 3-й степени), хотя у значительной части больных в регистре РЕКВАЗА степень АГ вообще не была указана (17,5%). Также у больных АГ в регистре РЕКВАЗА была выше коморбидность (более высокая частота ИБС и ХСН), однако более высокая частота перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у больных в регистре ПРОФИЛЬ позволяет заподозрить наличие гипердиагностики ИБС и ХСН в регистре РЕКВАЗА.

На рисунке 1 представлено распределение больных по количеству назначенных больному АГП по данным обоих регистров. Очевидно, что существенных различий между регистрами РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ не наблюдалось. Комбинированная терапия АГП была назначена 65,5% больных в регистре РЕКВАЗА и 65,0% больных в регистре ПРОФИЛЬ. По данным обоих регистров чаще всего использовалась комбинация из 2 АГП (35,3% в регистре РЕКВАЗА и 31,1% в регистре ПРОФИЛЬ). Чуть

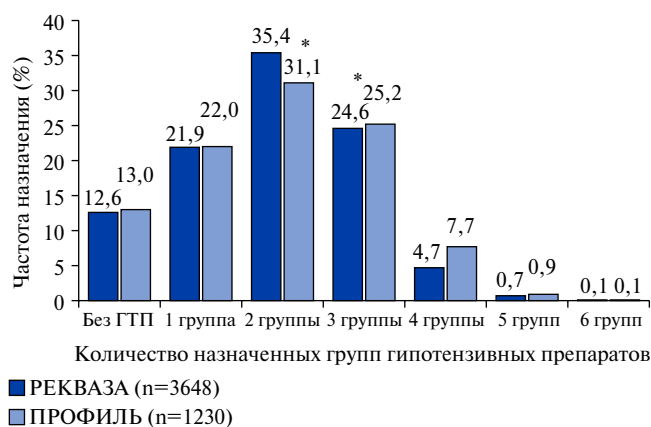


Рис. 1. Частота назначения различного количества групп АГП пациентам с АГ регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ.

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении данных двух регистров.

меньше больных получали комбинацию из трех АГП (24,7% в регистре РЕКВАЗА и 25,2% в регистре ПРОФИЛЬ).

На рисунке 2 приведены данные о частоте достижения целевых цифр АД у больных АГ в целом и в подгруппах с разной степенью АГ. Из рисунка следует, что по мере нарастания степени АГ эффек-

Таблица 2

Назначение фиксированных гипотензивных препаратов в группах больных АГ в регистре РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Фиксированные комбинации АГП		РЕКВАЗА (n=3648)	ПРОФИЛЬ (n=1230)
Нет	Частоты	3137	1029
	% от n (*)	86,0%	83,6%
Из 2 групп АГП	Частоты	511	200
	% от n (*)	14,0%	16,3%
Из 3 групп АГП	Частоты	0	1
	% от n (*)	0	0,1%
Всего	Частоты	3648	1230
	% от n (*)	100,0%	100,0%

Примечание: * — % от количества больных с АГ (n), включенных в регистр.

Таблица 3

Назначение различных сочетаний групп фиксированных и нефиксированных комбинаций гипотензивных препаратов в группах больных АГ в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Сочетания основных групп АГП	Количество назначений сочетания основных групп ГТП											
	РЕКВАЗА (n=3648 с АГ)						ПРОФИЛЬ (n=1230 с АГ)					
	Фиксированные			Нефиксированные			Фиксированные			Нефиксированные		
	Без др. АГП	С др. АГП	Всего	Без др. АГП	С др. АГП	Всего	Без др. АГП	С др. АГП	Всего	Без др. АГП	С др. АГП	Всего
иАПФ+ТДУ	95 (40,9%)	137 (59,1%)	232 (100%)	202 (41,7%)	283 (58,3%)	485 (100%)	43 (36,4%)	75 (63,6%)	118 (100%)	38 (23,5%)	124 (76,5%)	162 (100%)
БРАII+ТДУ	37 (27,6%)	97 (72,4%)	134 (100%)	81 (26,6%)	223 (73,4%)	304 (100%)	20 (34,5%)	39 (65,5%)	59 (100%)	15 (22,7%)	51 (77,3%)	66 (100%)
иАПФ+АК	65 (48,9%)	68 (51,1%)	133 (100%)	75 (27,2%)	201 (72,8%)	276 (100%)	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)	28 (19,6%)	115 (80,4%)	143 (100%)
АК+БРАII	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	39 (16,7%)	194 (83,3%)	233 (100%)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	10 (100%)	18 (22,0%)	64 (78,0%)	82 (100%)
ББ+АнтК	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	40 (14,6%)	234 (85,4%)	274 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	28 (21,2%)	104 (78,8%)	132 (100%)
ББ+ТДУ	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)	42 (7,9%)	488 (92,1%)	530 (100%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (100%)	18 (7,1%)	237 (92,9%)	255 (100%)
БРАII+АК+ТДУ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	76 (60,8%)	49 (39,2%)	125 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	27 (64,3%)	15 (35,7%)	42 (100%)
ВСЕГО	202 (39,5%)	309 (60,5%)	511 (100%)	555 (24,9%)	1672 (75,1%)	2227 (100%)	71 (35,3%)	130 (64,7%)	201 (100%)	172 (19,5%)	710 (80,5%)	882 (100%)

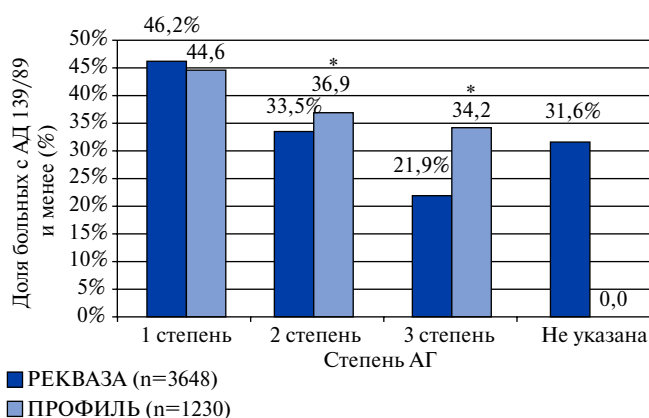


Рис. 2. Доля больных, у которых было достигнуто целевое АД (139/89 мм рт.ст. и менее) в зависимости от степени АГ в группах больных АГ регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Примечание: % пациентов с достигнутым целевым АД от числа больных АГ каждой степени; * — $p < 0,05$.

тивность терапии в регистре ПРОФИЛЬ становилась выше.

В таблице 1 приводятся данные о частоте использования фиксированных комбинаций АГП. Очевидно, что в целом она была невысокой (около 15%) и практически не отличалась в двух регистрах.

В таблице 2 представлены сведения о том, комбинации каких именно АГП чаще назначались в обоих регистрах, и какую долю в них составляли фиксированные комбинации АГП.

Назначение различных комбинаций АГП (как фиксированных, так и свободных) представлено в таблице 3. Наиболее часто пациентам обоих регистров назначаются сочетания ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и тиазидного диуретика (ТДУ), блокатора ренин-ангиотензина (БРА) и ТДУ, иАПФ и антагониста кальция (АК). Обращает на себя внимание, что последняя комбина-

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

для эффективного
лечения АГ

[illegible][illegible]

АО «Сервье»
125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



ция в регистре ПРОФИЛЬ чаще, чем в регистре РЕКВАЗА, назначалась в виде свободных АГП, а не в виде фиксированной комбинации.

Обсуждение

Проведенный в данном исследовании анализ позволил сравнить тактику лечения АГ в рамках двух регистров, причем один из них (РЕКВАЗА) отражал ситуацию в типичных районных поликлиниках г. Рязани, а второй (ПРОФИЛЬ) — ситуацию в специализированном кардиологическом центре, где лечение назначали, в основном, научные сотрудники. Безусловно, прежде чем приступить к анализу лечебной тактики и ее эффективности, необходимо сравнить больных, включенных в оба регистра, по особенностям клинического течения.

В целом можно сказать, что больные, включенные в регистр РЕКВАЗА, были старше (в среднем почти на 3 года), встречаемость и тяжесть АГ у них были выше, чем у больных, включенных в регистр ПРОФИЛЬ. Обращает внимание, что среди больных, включенных в регистр РЕКВАЗА, значительную часть составляли женщины (около 72%), что свидетельствует о некоторой селективности включенной в регистр выборки больных. В регистре ПРОФИЛЬ доля мужчин и женщин была примерно одинаковой. Больные, включенные в регистр РЕКВАЗА формально имели более высокую коморбидность (чаще диагностировалась ИБС и ХСН), однако существенно более высокая частота встречаемости перенесенного ИМ в регистре ПРОФИЛЬ позволяет предположить, что в регистре РЕКВАЗА имела место гипердиагностика и ИБС, и ХСН.

Несмотря на некоторые различия в “портретах” больных АГ в двух регистрах, общая тактика назначения АГП оказалась на удивление похожей. Это выразилось, в первую очередь, в практически одинаковой частоте назначения комбинированной терапии АГП. Интересно, что в обоих регистрах врачи значительно чаще отдавали предпочтение назначению АГП по отдельности, а не в виде фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, частота назначения которых оказалась необычно низкой. Тем не менее, похожие данные были получены в крупных эпидемиологических исследованиях ГАРАНТ и ПИФАГОР-III, в которых частота назначения фиксированных комбинаций АГП составляла около 12%, хотя по результатам фармакоэпидемиологического исследования Концевой А. В. и соавт. и программы ПИФА-

ГОР-IV эти показатели существенно выше — около 22% и 53%, соответственно [8-11]. При сравнении данных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ с результатами исследования ПИФАГОР-IV выявлены аналогичные предпочтения врачей в назначении различных сочетаний АГП в составе комбинированной терапии: наиболее популярными в назначении были сочетания иАПФ и ТДУ, БРА и ТДУ, иАПФ и АК. Тем не менее, следует еще раз подчеркнуть, что в отличие от всех перечисленных исследований, в программе ПИФАГОР-IV была выявлена максимальная частота назначения фиксированных комбинаций — 52,3%. При этом, авторы приводят существенно отличающиеся цифры реальной приверженности пациентов с АГ к терапии: согласно данным подисследования ПИФАГОР-IV, фиксированные комбинации принимают только 10,8% больных [10, 12].

При сравнительном анализе данных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ также обращает внимание, что при похожей тактике использования АГП при лечении АГ, его эффективность оказалась существенно выше в регистре ПРОФИЛЬ. Причем различие в эффективности нарастало по мере увеличения степени АГ. Этот факт может иметь различные объяснения. Возможно, в регистре ПРОФИЛЬ использовались более высокие дозы АГП (к сожалению, не было возможности оценить дозировки назначенных препаратов). С нашей точки зрения, более вероятно другое объяснение: врачи специализированного кардиологического центра проявляли больше настойчивости в соблюдении современных КР и значительно больше уделяли внимания оценке приверженности больных к назначенному лечению. Это подтверждается результатами наших и других исследований [7, 11-14]. Отметим, что в регистре ПРОФИЛЬ использовались специальные анкеты с целью оценки реальной приверженности больных к выписанным им лекарственным препаратам [15].

Таким образом, сравнительный анализ тактики лечения АГ в двух амбулаторных регистрах, проводимых в районных поликлиниках и в специализированном кардиологическом центре, соответственно, выявил в целом схожие подходы к назначению АГП, соответствующие современным КР. Однако конечный результат этого лечения в виде достижения целевых цифр АД оказался существенно лучше в специализированном кардиологическом центре, что, скорее всего, отражает лучшую приверженность назначенной терапии в регистре ПРОФИЛЬ.

Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2013) 34, 2159-219.
2. Gómez Aguirre N, Caudevilla Martínez A, Bellostas Muñoz L, et al. Polypharmacy, medication regimen complexity and drug therapy appropriateness. *Rev Clin Esp*. 2017 Feb 16. pii: S0014-2565(17)30026-7. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215652>.
3. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2017 Jan 3. doi: 10.1007/s11606-016-3972-z. [Epub ahead of print].

4. Boytsov SA, Jakushin SS, Martsevich SY, et al. Register outpatient cardiovascular disease in the Ryazan region (REKVAZA): basic tasks, the experience of creation and the first results. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013; 9 (1): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9 (1): 4-14).
5. Loukianov MM., Boytsov SA., Yakushin SS. et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(1):4-15. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным Регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):4-15).
6. Lukina YuV, Dmitrieva NA, Zakharova AV, et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (3): 326-33. Russian (Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и соавт. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (3): 326-33).
7. Martsevich SYu, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9 (2): 133-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсёнок О.В., Трипкош С.Г. и соавт. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013; 9 (2): 133-7).
8. Shalnova SA, Deev AD, Vikhireva O.V. On behalf of the participants of the survey. Arterial hypertension with the eyes of outpatients. The first results of the GARANT study. *Cardiovascular therapy and prophylaxis*, 2007, 6 (5): 30-33 Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. от имени участников исследования. Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2007, 6(5): 30-33).
9. Leonova ML, Belousov Yu.B., Shteinberg LL et al. Analysis of the pharmacotherapy of arterial hypertension following the results of the research of PIFAGOR III. *Pharmateka*, 2010, 13 (207): 87-95 Russian (Леонова М.Л., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и соавт. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. *Фарматека*, 2010, 13 (207): 87-95).
10. Leonova ML, Shteinberg LL, Belousov Yu.B. Et al. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR IV (interview with patients with arterial hypertension). *Systemic hypertension*. 2015; 12 (3): 11-18. Russian (Леонова М.Л., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и соавт. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11-18).
11. Kontsevaya AV, Romanenko TS, Vygodin VA, Fitilev S.B. Pharmacoepidemiology and the efficacy of antihypertensive treatment in real-life practice of the cardiology referral clinic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11 (1): 8-17. Russian (Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015; 11 (1): 8-17).
12. Leonova ML, Shteinberg LL, Belousov Yu.B. and a group of researchers. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: an analysis of physicians' adherence (based on the results of the PIFAGOR IV study). *Systemic hypertension*. 2015; 1: 19-25 Russian (Леонова М.Л., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и группа исследователей. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). *Системные гипертензии*. 2015; 1: 19-25).
13. Gaisenok O, Martsevich S, Tripkosh S, Lukina Y. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry. *RevPortCardiol*. 2015; 34 (2): 111-6.
14. Kontsevaya AV, Romanenko TS, Vygodin VA, Fitilev SB. Evaluation of the regularity of antihypertensive drugs usage as a component of treatment adherence in outpatients of a specialized cardiology center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11 (3): 238-46. Russian. Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Анализ регулярности приема антигипертензивной терапии как компонента приверженности лечению у амбулаторных пациентов специализированного кардиологического учреждения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015; 11 (3): 238-46).
15. Lukina YuV, Martsevich SYu, Zagrebelnyi AV, et al. Therapy compliance in ambulatory patients: PROFILE Registry data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2013; 12 (5): 56-61. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Загребельный А.В. и соавт. Исследование приверженности лечению у пациентов амбулаторно-поликлинического звена (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 12 (5): 56-61).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ. В ФОКУСЕ — НИКОРАНДИЛ

Гостищев Р. В.¹, Соболева Г. Н.¹, Самко А. Н.¹, Осиев А. Г.²

В данном литературном обзоре представлена сводная информация о феномене кондиционирования и, в частности, фармакологического preconditioning миокарда. Широко представлена информация об активаторе АТФ-зависимых калиевых каналов — никорандиле. Обсуждаются механизм действия, показатели эффективности и безопасности препарата. Приведенные данные свидетельствуют о том, что на современном этапе никорандил не является обязательным препаратом для сопровождения чрескожного коронарного вмешательства, однако данные клинических исследований, подтверждающие возможность уменьшения риска развития перипроцедурного повреждения миокарда при условии превентивного назначения этого препарата. Представлены данные о позитивном влиянии никорандила на сократительную функцию миокарда и клинические исходы.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 114–121

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-114-121>

Ключевые слова: фармакологическое preconditioning миокарда, никорандил, активатор АТФ-зависимых калиевых каналов, чрескожные коронарные вмешательства, кардиоферменты.

¹ФГБУ Национальный исследовательский медицинский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Гостищев Р. В.* — аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А. Л. Мясникова, Соболева Г. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии ИКК им. А. Л. Мясникова, Самко А. Н. — профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А. Л. Мясникова, Осиев А. Г. — профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургии сердца и сосудов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gostiroman@gmail.com

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АТФ — аденозинтрифосфат, ВГН — верхняя граница нормы, ДИП — дистанционное ишемическое preconditioning, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИК — ишемическое кондиционирование, ИПСК — ишемическое postconditioning, ИПРК — ишемическое preconditioning, КМЦ — кардиомиоцит, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, сТнТ — тропонин Т, сТнТ1 — тропонин I, КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы.

Рукопись получена 01.08.2017

Рецензия получена 03.08.2017

Принята к публикации 10.08.2017

PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING. FOCUS ON NICORANDIL

Gostishchev R. V.¹, Soboleva G. N.¹, Samko A. N.¹, Osiev A. G.²

The review focuses on the gathered data related to preconditioning phenomenon and, particularly, pharmacological preconditioning of myocardium. The information presented, on the activator of ATP-dependent potassium channels nicorandil. Mechanism of action is discussed, as efficacy and safety data. The evidence shows that, recently, nicorandil is not an obligatory medication to follow percutaneous intervention on coronary arteries, though clinical trials data confirm the possibility of periprocedural myocardium damage risk reduction, if the drug is prescribed in advance. The data presented, on positive influence of nicorandil on myocardial contractility and clinical outcomes.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 114–121

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-114-121>

Key words: pharmacological preconditioning of myocardium, nicorandil, activator of ATP-dependent potassium channels, percutaneous coronary interventions, cardiac enzymes.

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia.

Принцип лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), согласно рекомендациям МЗ РФ [1], Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [2], а также рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) [3], преследует две цели. Первая — улучшение прогноза заболевания: изменение течения заболевания с целью профилактики развития острого инфаркта миокарда (ИМ) и летальных исходов. Вторая — это повышение качества жизни пациента: уменьшение симптомов и повторных эпизодов ишемии [4]. Реализация второй цели у больных стабильной ИБС достигается проведением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) под которыми подразумевается транслюминальная ангиопластика коронарных артерий со стентированием. Успешность таких вмешательств определяется не только полноценной реваскуляриза-

цией стенозированных артерий, но и предупреждением развития такого осложнения, как перипроцедурное повреждение миокарда или ИМ.

Инфаркт 4а и повреждения миокарда во время ЧКВ

Проведение ЧКВ у больных ИБС является одним из наиболее эффективных методов борьбы с ишемией миокарда, однако оно сопряжено с риском реперфузионного повреждения, особенно, при применении инновационных устройств, таких как коронарный стент.

Частота подобных случаев повреждения миокарда, которое выявляется по повышению уровня кардиоспецифических маркеров некроза миокарда — сердечных тропонинов (сТнТ или сТнИ) и МВ-фракции креатинкиназы (КК МВ), в периоперационном периоде составляет от 15 до 45% случаев. У таких пациентов отмечаются худшие ранние и отсроченные послеоперацион-

ные исходы, несмотря на отсутствие изменений показателей по данным электрокардиограммы [5-8].

Повреждения миокарда, как и ИМ, могут возникать на определенных этапах манипуляций, производимых на коронарных артериях во время ЧКВ. Повышенные уровни тропонинов и КФК-МВ регистрируются в различные сроки после вышеописанных вмешательств и могут быть обусловлены повреждением или некрозом миокарда вследствие диссекции и/или окклюзии коронарной артерии, феномена *no-reflow*, *slow reflow* и др. Очевидно, что ограничение риска развития таких повреждений благоприятно для пациента, однако пороговые уровни бессимптомного повышения уровня тропонинов и КФК-МВ без признаков осложнений, которые сопровождаются ухудшением прогноза, пока точно не определены [9-11]. ЧКВ-зависимые ИМ, обусловленные тромбозами и рестенозами ранее установленных стентов, и их предупреждение в настоящем обзоре рассматриваться не будут [12].

ИМ4а типа, связанный с проведением ЧКВ, диагностируется при определении концентрации тропонина выше пятикратного уровня 99 перцентилля, то есть верхней границы нормы (ВГН), у пациентов с нормальным исходным уровнем, либо нарастания его титра (при исходно повышенном уровне) на 20% и более от исходных значений. Дополнительными критериями диагноза служат (1) картина стенокардии, (2) симптомы ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ), блокада левой ножки пучка Гиса, (3) окклюзия коронарной артерии по данным ангиографического исследования, феномен замедленного контрастирования в симптом-связанной артерии, дистальная эмболизация коронарного русла, (4) визуализация зон аномального движения стенок сердца [12].

Описанное выше осложнение ЧКВ является достаточно часто встречающимся. В зависимости от различных факторов, а также от принимаемых диагностических критериев, частота развития инфаркта миокарда 4а типа по данным разных авторов варьирует в пределах от 5 до 30% [6-7, 13, 14]. В таблице 1 представлены данные о частоте перипроцедурного ИМ. Частота развития повреждения миокарда, оцениваемого по уровню тропонина I, составляет от 15% до 45% [7,13].

Интенсивное внедрение ЧКВ как метода реваскуляризации миокарда в стратегию лечения больных стабильной ИБС (в РФ в 2015г выполнено 153979 операций [17]) определяет необходимость подготовки и защиты миокарда от повреждения в ходе этого оперативного вмешательства.

Кондиционирование миокарда как защита миокарда от необратимого повреждения/некроза

Феномен ишемического preconditionирования был впервые описан в 1986г Murry, et al. [18]. В опытах



Кординик®
никорандил

*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство*



**Европейский
стандарт
здоровья**

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

Таблица 1

Частота развития ИМ 4а типа (с изменениями, из [9])

Автор	Количество пациентов в исследовании	Анализируемый маркер и частота его повышения
Fuchs, et al. [13]	1129	cTn-I 1-3 ВГН: 15,0% cTn-I>3 ВГН: 15,5%
Ioannidis, et al. [15]	23230	MB-KK 1-5 ВГН: 19% MB-KK>5 ВГН: 6%
Акинина С. А. [16]	124	MB-KK vs cTnI>ВГН 8,9% vs 19,4%
Nallamothu, et al. [5]	1157	CtnI 1-3 ВГН: 16% CtnI 3-5 ВГН: 4,6% CtnI 5-8 ВГН: 2,0% CtnI>8 ВГН: 6,5%
Kini, et al. [6]	2873	MB-KK vs cTnI >ВГН 16,1% vs 38,9% 1-3 ВГН: 12,2% vs 16,4% 3-5 ВГН: 2,3% vs 8,4% >5 ВГН: 1,6% vs 14,1%
Cavallini, et al. [7]	3494	MB-KK vs cTnI>ВГН 16% vs 44,2%

на собаках, находящихся в состоянии наркоза, было неожиданно обнаружено, что краткосрочные обратимые эпизоды ишемии коронарной артерии адаптируют кровоснабжаемую этой артерией зону к последующей ишемии или инфаркту. Следующим этапом эта команда ученых продемонстрировала, что четыре последовательных обратимых 5-минутных окклюзий коронарной артерии с интервалом реперфузии 5 минут приводят к сокращению зоны ИМ при последующем 40-минутном лигировании коронарной артерии на 75% по сравнению с группой контроля. Авторы назвали такой механизм “ишемическим preconditionированием”, так как в основу, по их мнению, был положен кардиопротективный эффект [18].

Результатом данных работ было не только открытие самого феномена, но также было доказано, что реваскуляризация миокарда может вызвать реперфузионное повреждение, увеличивающее ишемическое [19, 20]. В дальнейшем было установлено, что добиться эффекта “кондиционирования” можно не только описанным методом, но и другими, с использованием механических и фармакологических приемов [19, 20].

Немаловажен и тот факт, что провоцирование коротких эпизодов ишемии-реперфузии не только до периода длительной миокардиальной ишемии, но и во время и даже после, существенно снижает уровень повреждения миокарда. Данные явления получили названия ишемического preconditionирования (ИПРК), кондиционирования (ИК) и посткондиционирования (ИПСК), соответственно [20-22].

Суть механизма ИПРК — изменение эффективности метаболических путей и поддержка ионного

гомеостаза в кардиомиоцитах (КМЦ), подвергшихся ишемии. Реализуется подобный эффект путем образования целого ряда триггеров: аденозина, брадикинина, оксида азота (NO), свободных радикалов кислорода и др., которые, в свою очередь, непосредственно взаимодействуют с рецепторами КМЦ и сосудистого эндотелия или прямо влияют на активность ферментов. Подобные процессы ведут к активации разных путей проведения внутриклеточного сигнала, в которых принимают участие медиаторы и вторичные посредники ИПРК. Наиболее типичными из них являются L-изоформа протеинкиназы С и АТФ-зависимые K^+ -каналы. Результатом ИПРК является улучшение энергосберегающей способности КМЦ, уменьшение их перегрузки ионами Ca^{2+} , и при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря всему этому миокард без последствий переносит ишемию, в том числе более длительную и выраженную [22-24].

Почти четверть века назад было также установлено, что кардиопротективный эффект классического ИПРК может быть воспроизведен путем создания сублетальной ишемии зоны отдаленной от миокарда [26]. Данное явление получило название дистанционного ишемического preconditionирования (ДИП). При кратковременной ишемии верхней конечности происходит выброс биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, опиоидов, норадреналина, свободных радикалов) [27]. Во время реперфузии перечисленные медиаторы вымываются и разносятся с током крови по всему организму. Воспроизводится эффект ИПРК [25, 28, 29]. Однако за эти годы ДИП до сих пор не был введен в клиническую практику, вследствие противоречивости научных результатов.

Наиболее перспективным направлением защиты миокарда с целью предупреждения повреждения/некроза миокарда при ЧКВ на сегодняшний день является фармакологическое preconditionирование.

Фармакологическое preconditionирование

Почти полвека назад были открыты вещества, обладающие свойствами “открывать” или “закрывать” калиевые каналы клеточных мембран. При дальнейшем изучении был синтезирован первый активатор (открыватель) АТФ-зависимых калиевых каналов — никорандил (Япония, 1976г). Вслед за никорандилом были получены другие активаторы: кромакалим, бимакалим, пинацидил и др. По сути, в большей или меньшей степени, все перечисленные активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов обладают вазодилаторными и гипотензивными свойствами. Как уже упоминалось ранее, никорандил

реализует двойной механизм действия (нитратоподобный эффект и активация калиевых каналов) имеющимися в его молекуле нитратной группой и остатком амида никотиновой кислоты. Химическая структура никорандила представлена на рисунке 1. Такая уникальная химическая структура и обеспечивает периферическую вазодилатацию, коронарорасширяющее действие, сбалансированное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) [30, 31].

Фармакодинамика никорандила

Никорандил обладает антиангинальным действием, которое основывается на сочетании нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы. Открытие калиевых каналов вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, что ведет к выходу ионов калия из мышечных клеток, приводя к уменьшению поступления в клетки кальция. Такое изменение ионного обмена отмечается, в том числе, в артериях и артериолах, гладкие мышцы которых в результате расслабляются [32], в то время как в КМЦ этот механизм ведет к воспроизведению эффекта ИПРК.

Нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата. Возрастает продукция эндотелий зависимого фактора релаксации, и, как следствие, расслабляются гладкие мышцы кровеносных сосудов. Эти фармакологические эффекты вызывают периферическую вазодилатацию, коронарорасширяющее действие и защиту кардиомиоцитов при ишемии [32, 33]. Никорандил практически не влияет на частоту сердечных сокращений, проводящую систему сердца и сократительную способность миокарда. АД снижается менее чем на 10% [31].

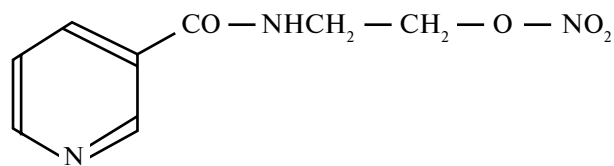
Фармакокинетика никорандила

Никорандил полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме крови за 30-60 мин; не подвергается интенсивному метаболизму в печени; период полувыведения равен 50 мин; преимущественно выводится почками. Фармакокинетические показатели мало зависят от возраста больного, наличия сопутствующей патологии печени или почек, назначения сопутствующей терапии [31].

Никорандил оказывает не только антиангинальный эффект, но, как доказано в многоцентровом исследовании IONA [33], улучшает прогноз больных ИБС. В РФ препарат зарегистрирован в 2009г и производится компанией ПИК-ФАРМА под торговым наименованием "Кординик".

Рекомендации

В последнем пересмотре Европейских клинических рекомендаций по лечению больных со стабильным течением ИБС [34], никорандил, равно как длительно действующие нитраты, ивабрадин, ранолазин, имеют



N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ester)

Рис. 1. Химическая структура никорандила (2-никотиноиламидоэтилнитрат) [30].

класс рекомендаций IА для лечения больных стабильной стенокардией. Никорандил рекомендован для длительного лечения в качестве монотерапии при переносимости или противопоказаниях к препаратам первой линии или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности [35].

Обзор исследований никорандила

Никорандил в терапии стабильной ИБС (без ЧКВ) (кардиопротекция в отсроченном периоде). Основными рандомизированными плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями с доказанной антиангинальной эффективностью никорандила являются IONA (Impact of Nicorandil in Angina) и КВАЗАР (Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией), а также ряд проспективных многоцентровых исследований, в том числе, исследование JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study).

В исследование IONA было включено 5126 пациентов со стабильным течением ИБС. Никорандил приводил к статистически значимому снижению основного показателя смертности от осложнений ИБС, частоты развития несмертельного ИМ и незапланированных госпитализаций по поводу болей в грудной клетке на 17% (с 15,5% до 13,1%) (ОР 0,83%; 95%, ДИ 0,72-0,97; p=0,014) [33].

В многоцентровом проспективном observational исследовании JCAD средний период наблюдения составил 2,7 лет. В исследование было включено 5116 пациентов, разделенных на две равные группы: группа никорандила (средняя доза никорандила составляла 15,04±4,74 мг) и группа контроля [36].

Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была достоверно ниже на 35% (ОР 0,65 (0,51-0,84), p=0,0008) по сравнению с контрольной группой. Также в группе никорандила отмечалось достоверное снижение сердечной смерти на 56% (p=0,0001), фатального ИМ на 56% (p=0,0022), cerebrovasкулярной и сосудистой смерти на 71% (p=0,0299), застойной сердечной недостаточности на 33% (p=0,0140) и внебольничной остановки кровообращения и дыхания на 64% (p=0,0042) [36].

С 2011 по 2015гг в РФ, проводилось многоцентровое клиническое исследование КВАЗАР, по результатам которого у больных со стабильной ИБС было продемонстрировано достоверное уменьшение количества приступов стенокардии в 1,5 раза ($p=0,02$) через две недели и в 1,7 раз ($p=0,02$) через 6 недель при добавлении никорандила (произведенного в РФ) к стандартной терапии бета-блокаторами [37].

Никорандил при остром коронарном синдроме (ОКС). Помимо лечения стабильной ИБС никорандил демонстрирует свою эффективность и в отношении терапии при ОКС. На протяжении 15 лет проводились многочисленные клинические исследования, целью которых было определение оптимального времени назначения, дозы никорандила на этапах проведения ЧКВ и длительности приема препарата. Предприняты модификации назначения никорандила в парентеральной (внутривенно и интракоронарной) и пероральной формах.

В связи с очевидностью полученных доказательств в проведенных исследованиях в отношении улучшения клинических исходов, снижения риска смерти и развития сердечно-сосудистых событий в различные сроки после ЧКВ у пациентов, принимавших в различных модификациях никорандил, по сравнению с пациентами с традиционной антиангинальной терапией, есть основания полагать, что эти результаты предопределены эффектом фармакологического preconditionирования.

Так, в проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Ishii, et al. участвовали 368 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты получали болюс 12 мг в/в непосредственно перед ЧКВ или плацебо. За период наблюдения 2,4 года отмечалось снижение частоты наступления первичной конечной точки в группе никорандила на 61%, включавшей в себя смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и неплановую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (ОР 0,39; 95% ДИ 0,20-0,76; $p=0,0058$) [38].

В проспективном рандомизированном исследовании Ono, et al. было продемонстрировано, что на фоне болюса никорандила 4 мг при поступлении в сопровождении дальнейшей инфузии 8 мг/час на сутки выявляется тенденция к снижению частоты случаев реперфузионной аритмии, подъема сегмента ST и феномена no-reflow у пациентов с ОИМ. А показатель степени антеградного кровотока по количеству кадров (TIMI Frame Count) был достоверно ниже в 1,5 раза в группе никорандила ($p=0,01$). Было доказано, что никорандил улучшает сократительную функцию миокарда и клинические исходы у пациентов с ОИМ [39].

В проспективном рандомизированном исследовании Ota, et al. пациентам с ОИМ в/в вводился

болюс 4 мг, далее проводилась инфузия 6 мг/час (суммарно 100 мг), а во время ЧКВ до и после имплантации стента никорандил вводился интракоронарно (1-2 мг суммарно), вторая группа получала никорандил исключительно интракоронарно (1-2 мг суммарно), третья — группа контроля. Постреперфузионная аритмия, боль за грудиной и феномен no-reflow/slow reflow были взяты за первичную конечную точку и встречались у 13% пациентов из группы интракоронарного введения, у 10% из группы комбинированного введения и у 33% из группы контроля, с достоверной разницей между группами комбинированного введения и контроля ($p<0,05$). Боль за грудиной встречалась достоверно реже в группе комбинированного введения (0%) по сравнению с группой контроля (15%) ($p<0,05$). Комбинированное введение никорандила интракоронарное и внутривенное снижает уровень реперфузионного повреждения во время ЧКВ у пациентов с ОИМ. Подобная схема является более предпочтительной по сравнению с исключительно интракоронарным введением [40].

В другом проспективном, рандомизированном исследовании Lee, et al. было продемонстрировано, что у пациентов с ИМпST, получавших 2 мг никорандила интракоронарно перед КАГ и 2 мг перед установкой стента, без в/в введения, в 4 раза реже наступала комбинированная конечная точка по сравнению с группой контроля: постреперфузионная аритмия и феномен no-reflow/slow reflow ($p=0,037$), улучшался кровоток по шкале TIMI и клинические исходы [41].

В 2007г исследователи Kasama, et al. оценивали необходимость продолжения терапии никорандилом после ЧКВ. Всем пациентам сразу после установки диагноза ОИМ вводили в/в никорандил 4 мг болюсно, затем выполнялось ЧКВ, после чего налаживалась в/в инфузия никорандила длительностью в среднем 55 часов в дозе 4 мг/час. И только следующим этапом проводилась рандомизация пациентов на две группы: группа дальнейшего перорального приема никорандила (15 мг/сут.) и группа плацебо. Через 6 месяцев в группе никорандила отмечалось достоверное ($p<0,05$) значимое улучшение ряда параметров, отражающих сердечную деятельность, таких как ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), конечное диастолическое давление ЛЖ, конечное систолическое давление ЛЖ, фракция выброса ЛЖ и др. [42].

В 2012г было опубликовано масштабное проспективное многоцентровое обсервационное исследование OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study). В наблюдении участвовали 1846 пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ, которые были разделены на две группы: при выписке получавшую/не получавшую пероральную терапию никорандилом. По результатам исследования частота смерти от любых причин

в группе никорандила была на 43% ниже, чем в группе контроля ($p=0,0358$). А по данным многомерного регрессионного анализа Кокса, терапия никорандилом снижала риск смерти от любых причин после выписки из стационара на 50,5% ($p=0,0393$). Однако при этом не наблюдалось аналогичного снижения риска таких сердечно-сосудистых событий, как повторный ОИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт и нарушения сердечного ритма. Полученные результаты продемонстрировали, что пероральный прием никорандила снижает смертность после перенесенного ОИМ [43].

В 2015г группа ученых Yang, et al., воодушевленная результатами пероральной терапии никорандилом в исследовании OACIS, предложила полностью заменить парентеральное введение на пероральное. Целью выполненного проспективного и рандомизированного исследования было определить оптимальную дозу перорального приема никорандила для снижения риска повреждения миокарда у больных с ОКС. Пациентов разделили на три группы: группа контроля и две группы никорандила с назначением перорального приема 10 мг или 20 мг за два часа до ЧКВ. По результатам испытания было выявлено достоверное различие между тремя группами по частоте повышения уровня сердечного тропонина I: в группе 1 — в 36,17%, в группе 2 — в 20,00%, в группе 3 — в 15,22% случаев ($p=0,0176$) [44].

Уникальное свойство никорандила — стабилизировать атеросклеротическую бляшку (АСБ) — продемонстрировано впервые в ретроспективном обсервационном исследовании Izumiya, et al. Пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий с использованием метода виртуальной гистологии. По результатам исследования было определено, что количество фиброзной ткани в АСБ было больше на 10% в группе никорандила по сравнению с группой контроля (68 ± 10 и $62\pm 11\%$, соответственно; $p=0,049$), а объем некротического ядра с высоким содержанием липидов был меньше в 1,5 раза (11 ± 7 и $16\pm 10\%$, соответственно; $p=0,049$), вне зависимости от сопутствующей терапии статинами [45].

Изучение никорандила при назначении во время плановых ЧКВ. Аналогичные исследования кардиопротективных свойств никорандила проводились и у больных стабильной ИБС, направленных на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию.

Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании Kawai, et al. 408 пациентов (четверть больных с ОКС, остальные плановые) разделили на две группы: группа никорандила и группа контроля. Пациентам в группе никорандила за 1 минуту до раскрытия стента в/в вводилось 6 мг никорандила в 20 мл физиологического раствора, в группе контроля — только 20 мл физиологи-

ческого раствора. Феномен slow reflow встречался среди 4,4% пациентов из группы никорандила и в 17,8% случаев в группе контроля ($p<0,0001$). Также феномен slow reflow развивался значительно реже у больных с ОКС и плановых пациентов в группе никорандила по сравнению с группой контроля: 4,3% против 26,2% ($p=0,003$) и 4,4% против 14,2% ($p=0,004$), соответственно. Среди пациентов с ОИМ уровни максимального увеличения КК и КК-МВ были значительно ниже в группе никорандила (1767 ± 1272 против 2974 ± 2484 IU/mL и 166 ± 122 против 260 ± 180 IU/mL, соответственно, ($p=0,004$). Не смотря на то, что частота реканализации целевого сосуда в группе никорандила была значительно ниже по сравнению с группой контроля (10,3% против 30,4%, $p=0,04$), достоверной межгрупповой разницы в уровнях MACE (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность и общая смертность) не наблюдалось [46].

В ожидании воспроизведения эффекта ишемического preconditionирования в проспективном рандомизированном исследовании Isono, et al. было продемонстрировано, что никорандил усиливает миокардиальный защитный эффект во время ЧКВ-ассоциированного повреждения. Болюс 4 мг никорандила до планового ЧКВ, сопровождаемый инфузией 6 мг/час на сутки с последующим назначением перорального приема никорандила в дозе 15 мг/сут. на срок от 3 до 6 месяцев, достоверно снижает уровень кардиоферментов через 24 часа после ЧКВ: креатинкиназа (КК) ($78,1\pm 34,9$ против $117,4\pm 137,9$ U/L, $P=0,0141$), КК-МВ ($1,57\pm 1,90$ против $2,67\pm 4,50$ U/L, $P=0,0485$) и тропонин ($0,37\pm 0,55$ против $0,86\pm 1,65$ ng/mL, $P=0,0101$) [47].

В другом проспективном рандомизированном исследовании Hirohata, et al. смогли доказать, что 6 мг никорандила, введенные в/в болюсно до ЧКВ, в сопровождении инфузии 6 мг/час на сутки значительно снижают индекс микроциркуляторного сопротивления (ИМС) непосредственно после ЧКВ и тропонин через 24 часа после ЧКВ в группе никорандила по сравнению с группой контроля (ИМС: $17,9\pm 9,1$ против $25,4\pm 12,1$ единиц, $p<0,05$; cTnI: $0,12\pm 0,08$ против $0,21\pm 0,13$ ng/mL). А подъем тропонина в 5 раз выше верхней границы нормальных значений ($>0,20$ ng/mL) встречался в 3,3 раза чаще в группе контроля: 41% против 12% ($p<0,01$). Также интересен оказался и тот факт, что корреляция между размером бляшки и подъемом уровня тропонина оказалась более существенной в группе контроля (OR 0,55 vs. 0,42, $p<0,001$) [48].

Заключение

Результаты представленных клинических исследований, бесспорно, подтверждают значимую пози-

цию никорандила в осуществлении стратегии лечения больных ИБС, направленных на плановое ЧКВ с целью улучшения качества жизни и прогноза. Тем не менее, отличительный эффект ишемического пре-

кондиционирования, воспроизводимый препаратом, приобретает особую актуальность в связи с возможностью снижения частоты перипроцедурных повреждений миокарда при ЧКВ.

Литература

1. The rubricator of clinical recommendations and related documents [Electronic resource] Russian Society of Cardiologists; National Society of Atherosclerosis; National Society for Atherothrombosis — Electron. Data. M.: Clinical recommendations. Stable coronary heart disease — Access mode: [http://cr.rosmindzdrav.ru/schema.html?id=133#/text, свободный. Загл. с экрана \(дата обращения 10.04.2017\).](http://cr.rosmindzdrav.ru/schema.html?id=133#/text, free. Ver. From the screen (date of circulation 10.04.2017). Russian (Рубрикатор клинических рекомендаций и связанных документов [Электронный ресурс] Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Национальное общество по атеротромбозу — Электрон. дан. М.: Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца Режим доступа: <a href=)
2. Fraker Jr TD, Fihn SD. 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee, American College of Cardiology, American Heart Association. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007 Dec 4; 50 (23): 2264-746.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006 Jun; 27 (11): 1341-81.
4. Horinaka S. Use of Nicorandil in Cardiovascular Disease and Its Optimization. *Drugs*; 2011, 71, 9:1105.
5. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003; 91:1272-4.
6. Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol*. 2004;93:18-23
7. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-103term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J*. 2005;26:1494-8.
8. Novack V, Pencina M, Cohen DJ, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch. Intern. Med*. 2012; 172: 502-8.
9. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:602-10.
10. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology—GISE Investigators Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:431-5.
11. Prasad A Jr, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10-9.
12. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551-67.
13. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2000;85:1077-82.
14. Mironova O.Yu. The clinical and prognostic value of myocardium infarction, caused by estimated coronary angioplasty in patients with stable coronary heart disease: the dissertation ... ThePhD: 14.01.05., 14.01.13. Moscow, 2015, 114c Russian (Миронова О.Ю. Клиническое и прогностическое значение инфаркта миокарда, развившегося в результате проведения плановой коронарной ангиопластики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.05., 14.01.13. Москва, 2015, 114с).
15. Ioannidis JP, Karvouni E, Ktritis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1406-11.
16. Akinina SA Comparative prognostic value of creatine phosphokinase MB fraction and troponin T in the diagnosis of periprocedural myocardial damage. *Russian Cardiology Journal* 2012, 3(95): 19-24 Russian (Акинина С.А. Сравнительное прогностическое значение креатинфосфокиназы МВ-фракции и тропонина Т при диагностике перипроцедурного повреждения миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2012, 3(95): 19-24).
17. Bokeria LA, Alekhan BG. The state of x-ray endovascular diagnosis and treatment of the heart and vascular diseases in the Russian Federation (2015) Russian (Бокерия Л.А., Алякин Б.Г. Состояние рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации (2015 г).
18. Murry CE, Jennings RD, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1122-36.
19. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia- reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 360-8.
20. Kharbanda RK. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. *Heart* 2010; 96: 1179-86.
21. Hausenloy DJ, YellonDM. Preconditioning and postconditioning: underlying and clinical application. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2): 334-41.
22. Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. The forms of myocardium conditioning. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011; 10 (1): 96-103. Russian (Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011;10(1): 96-103).
23. Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol* 2009; 104 (2): 189-202.
24. Boytsov SA. The pathogenesis of the chronic form of coronary heart disease. In the book. "Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Manual" (edited by Chazov EI) Moscow "Media Medica" 2007; 330-48. Russian (Бойцов С.А. Патогенез хронической формы ишемической болезни сердца. В кн. "Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца" (под ред. акад. Е.И. Чазова) Москва "Медиа Медика" 2007; 330-48).
25. Lomivorotov VV, Ponomarev DN, Shmyrev VA, et al. The application of the remote ischemic preconditioning in cardiosurgical patients. *General Intensive care*. 2011; 7 (3): 63-9 Russian (Ломиворотов В.В., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А. и др. Применение дистанционного ишемического прекодиционирования у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 63-9).
26. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic "preconditioning" protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-9.
27. Sergienko VI, Petrosyan EA, Onopriyev VI, et al. The morphological lungs changes in the modeling and treatment of ischemic and reperfusion injuries of the limb. *General Intensive care* 2006; II (5-6): 129-32. Russian (Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Оноприев В.И. и др. Морфологические изменения лёгких при моделировании и лечении ишемических и реперфузионных повреждений конечности. *Общая реаниматология* 2006; II (5-6): 129-32).
28. Miura T, Tanno M, Sato T. Mitochondrial kinase signalling pathways in myocardial protection from ischaemia/reperfusion induced necrosis. *Cardiovasc. Res*. 2010; 88 (1): 7-15.
29. Yang X, Cohen MV, Downey JM. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2010; 24 (3): 225-34.
30. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am. J. Cardiol*. 1989; 63 (21): 18J-24J.
31. Malysheva AM, Martsevich SYu, Ginzburg ML. The use of nicorandil — a drug with additional cardioprotective properties in patients with coronary heart disease. *Therapeutic archive* 2011; 83, 9: 14-9. Russian (Мальшева А.М., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Применение никорандила — препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2011; 83, 9: 14-9).
32. Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1990; 4 (4): 1075-88.
33. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet*. 2002; 359 (9314): 1269-75.
34. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print].
35. Gilyarovskiy SR, Rezvan VV, Kuzmina IM, et al. Modern approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable coronary heart disease. *Medical alphabet. Cardiology* 2013. Russian (Гиляровский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М. и др. Современные подходы к противоишемической терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Медицинский алфавит. Кардиология* 2013).
36. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74:503-9.

37. Martsevich SYu. Comparative evaluation of the antianginal efficacy and safety of the nicorandil with basic therapy with β -adrenoblockers in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiology*, 2016; 30-4. Russian (Марцевич, С. Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*, 2016; 30-4).
38. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2005 Aug 30; 112(9):1284-8.
39. Ono H, Osanai T, Ishizaka H, et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J*. 2004 Oct;148(4):E15.
40. Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M, et al. Impact of Nicorandil to Prevent Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction Sigmart Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (SMART). *Circ J* 2006; 70: 1099-104.
41. Lee HC, An SG, Choi JH, et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Circ J*. 2008 Sep; 72(9):1425-9.
42. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction *J Nucl Med*, 48 (2007): 1676-82.
43. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2012 Jan;59(1):14-21. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.08.001. Epub 2011 Sep 15.
44. Yang J, Zhang J, Cui W, et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anatolian J Cardiol* 2015; 15: 125-31.
45. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214:415-21.
46. Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H, et al. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):765-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehp077. Epub 2009 Mar 10.
47. Isono T, Kamihata H, Sutani Y, et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2008 Jan 11;123(2):123-8. Epub 2007 Mar 8.
48. Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E, et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. *EuroIntervention*. 2014 Jan 22;9(9):1050-6. doi: 10.4244/EIJV9I9A178.

СПИРТОВАЯ СЕПТАЛЬНАЯ АБЛАЦИЯ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ С КОНТРАСТНЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ

Осиев А. Г., Гегенава Б. Б., Палеев Ф. Н., Григорьева Н. М.

Спиртовая септальная абляция была впервые предложена в 1994г в качестве альтернативы хирургической септальной миэктомии у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, рефрактерной к медикаментозной терапии. Данная процедура уменьшает симптомы заболевания, образуя целенаправленный, ограниченный инфарктный очаг верхней части межжелудочковой перегородки, что приводит к увеличению диаметра выходного отдела левого желудочка, снижению градиента давления на уровне выходного отдела левого желудочка и регрессу гипертрофии левого желудочка, который был вызван перегрузкой давлением. Подобного улучшения клинических проявлений удается достичь в большинстве случаев. Основное осложнение спиртовой септальной абляции — развитие полной атриовентрикулярной блокады, в связи с чем у некоторых пациентов возникает необходимость установки постоянного кардиостимулятора. Применение эхокардиографии с контрастированием миокарда во время спиртовой септальной абляции позволяет ограничить размер инфаркта миокарда, использовать меньшее количества спирта и, соответственно, уменьшить частоту осложнений.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 122–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-122-127>

Ключевые слова: спиртовая септальная абляция, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, атриовентрикулярная блокада, контрастная эхокардиография, коронарография.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Осиев А. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургии сердца и сосудов, Гегенава Б. Б.* — к.м.н., с.н.с. кардиохирургического отделения, Палеев Ф. Н. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, Григорьева Н. М. — к.м.н., кардиолог отделения ангиографии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 gegenava_boris@dr.com

ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ССА — спиртовая септальная абляция.

Рукопись получена 18.07.2017
 Рецензия получена 24.07.2017
 Принята к публикации 31.07.2017

ALCOHOL-BASED SEPTAL ABLATION OF INTERVENTRICULAR SEPTUM WITH CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHIC CONTROL

Osiev A. G., Gegenava B. B., Paleev F. N., Grigoryeva N. M.

Alcohol septal ablation was introduced in 1994 as an alternative for surgical septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy refractory to drug treatment. The procedure decreases symptoms of the disease creating targeted localized infarction focus of the upper part of interventricular septum leading to increase of outgoing tract diameter, decrease of pressure gradient at the level of outgoing left ventricle tract and hypertrophy regression caused by overload. Such clinical improvement can be achieved in most cases. Main complication of the alcohol-based ablation — complete atrioventricular block with necessity, in some patients, of permanent cardiostimulator. Contrast echocardiography during alcohol septal ablation makes it to localize infarction, to use less amount of alcohol and, therefore, to decrease complications rate.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 122–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-122-127>

Key words: alcohol-based septal ablation, obstructive hypertrophic cardiomyopathy, atrioventricular block, contrast echocardiography, coronary arteriography.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia.

Гипертрофическая кардиомиопатия — заболевание, характеризующееся идиопатической гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) с градиентом давления в его выходном отделе (ВОЛЖ) в покое или появляющимся при нагрузке. Клинические проявления включают в себя диастолическую дисфункцию и аритмию. Пациенты предъявляют жалобы на одышку, стенокардию, головокружение и обмороки. Обструкция ВОЛЖ в покое встречается у 25% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и считается независимым предиктором неблагоприятного прогноза заболевания [1–3].

В большинстве случаев при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии симптомы эффек-

тивно купируются такими препаратами, как бета-блокаторы, верапамил и дизопирамид. Однако в 5–10% случаев пациенты рефрактерны к медикаментозной терапии [4]. Хирургическая септальная миэктомия выполнялась на протяжении полувека и позволяла снизить градиент и уменьшить симптомы у большинства больных [5]. Тем не менее, у некоторых пациентов есть абсолютные или относительные противопоказания для хирургического вмешательства. К ним относятся различные сопутствующие состояния, в частности, пожилой возраст или кардиохирургические операции в анамнезе [6, 7]. В специализированных центрах с большим опытом

хирургическая смертность у молодых пациентов без сопутствующей патологии составляет 2%, но она выше у больных старшего возраста, которым одновременно необходимо проведение другого вмешательства — аортокоронарного шунтирования или протезирования клапанов [8]. В качестве альтернативы открытой хирургии в 1994г U. Sigwart предложил метод эндоваскулярного лечения, основанный на транскатетерном применении чистого этанола, с развитием относительно ограниченного, управляемого инфаркта миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) [9]. Интракоронарное введение этанола раньше применялось для лечения рефрактерной желудочковой тахикардии [10]. Введение этанола у подопытных собак вызывало трансмуральный инфаркт миокарда [11]. При обструктивной гипертрофической кардиомиопатии эта технология была использована после изучения результатов у пациентов с септальной гипертрофией, у которых отмечалось временное снижение градиента на уровне ВОЛЖ во время окклюзии септальной артерии баллонным катетером [12].

Процедура спиртовой септальной абляции. Основными показаниями для проведения процедуры спиртовой септальной абляции (ССА) служат наличие симптомов, которые существенно снижают качество жизни и рефрактерны к оптимальной медикаментозной терапии. Показанием для операции считается градиент давления на уровне ВОЛЖ ≥ 30 –50 мм рт.ст. в покое или ≥ 50 –60 мм рт.ст. с нагрузкой. Толщина МЖП менее 16 мм признана противопоказанием как для мизэктомии, так и для ССА из-за риска развития перфорации и создания дефекта МЖП. Пациентам с неблагоприятной анатомией для ССА и/или требующим кардиохирургического лечения по поводу сопутствующего порока митрального клапана показана хирургическая мизэктомия. ССА предпочтительнее у возрастных пациентов с сопутствующими заболеваниями, повышающими риск открытой хирургии [13].

Для адекватной оценки градиента давления ВОЛЖ необходимо отменить бета-блокаторы и внутривенные инфузии. При проведении ССА пациенту назначают аспирин и гепарин. Проксимальные септальные ветви передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), наряду с базальной частью перегородки, кровоснабжают также проводящую систему сердца (рис. 1). Таким образом, при спиртовой абляции может развиться временная (а в некоторых случаях постоянная) атриовентрикулярная блокада. Именно поэтому пациентам без имплантированных постоянных стимуляторов устанавливают временные кардиостимуляторы в правый желудочек [14].

В некоторых центрах для оценки градиента ВОЛЖ полагаются только на эхокардиографические показатели, но большинство хирургов используют данные измерения инвазивного артериального давления.

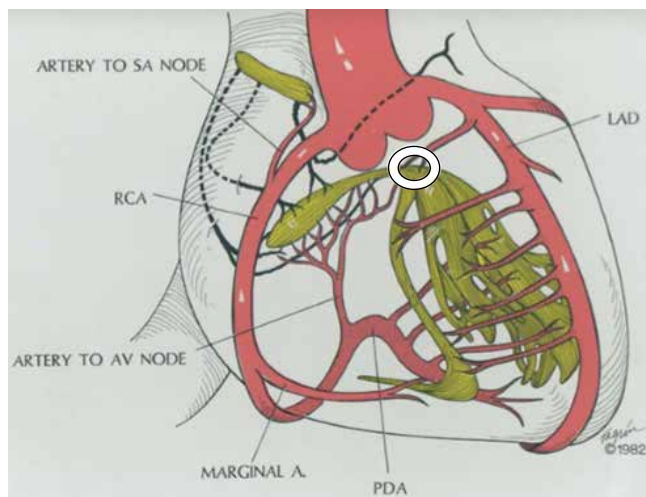


Рис. 1. Схематическая диаграмма кровоснабжения проводящей системы сердца. Первая септальная ветвь ПМЖВ кровоснабжает значительную часть межжелудочковой проводящей системы (белый овал) [14].

Согласно результатам исследований, клинический успех ССА не отличается при лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, возникающей в покое или после физической нагрузки [15, 16].

Для процедуры используются стандартные проводниковые катетеры и коронарные проводники вместе с баллонами “over-the-wire” (OTW) малого диаметра. Контрастная эхокардиография миокарда является весьма информативной и может повлиять на выбор эндоваскулярной стратегии в 15–20% случаев. Ее результаты определяют выбор целевой септальной артерии либо приводят к прекращению процедуры. Кроме того, с помощью контрастной эхокардиографии миокарда достигается более высокая частота успешных процедур, снижается размер инфаркта, одновременно уменьшается количество осложнений [17, 18]. Ультразвуковой контраст, так же как и рентгеноконтрастное средство, вводится через раздутый OTW-баллон с одномоментным выполнением трансторакальной эхокардиографии. Это позволяет определить правильную топiku целевой зоны миокарда, которая располагается в области контактирования передней створки митрального клапана с МЖП и которая соответствует проекции максимального ускорения тока крови. Если область контрастированного миокарда не оптимальна, например, когда преимущественно окрашивается правая часть МЖП, введение этанола не рекомендовано [19]. Эта техника дает возможность исключить любое ретроградное проникновение контраста или вовлечение в зону поражения нецелевого миокарда — свободной стенки желудочка или папиллярных мышц [18, 20, 21]. В качестве альтернативы для навигации во время ССА можно использовать снижение градиента давления в ВОЛЖ при временной окклюзии септальной ветви баллонном [9, 22].

Этанол обычно вводится в самую проксимально доступную септальную ветвь ПМЖВ. После выявления подходящей септальной ветви пациенту проводится обезболивание для профилактики болей в груди, далее выполняется инъекция 0,5-1,0 мл 96% этанола через дилатированный баллонный катетер, общий объем используемого этанола составляет 1-3 мл. ССА индуцирует хорошо ограниченный некроз миокарда, кровоснабжаемого септальной ветвью [23]. Гемодинамический ответ на индуцированное уменьшение объема септального миокарда часто имеет три фазы [24, 25]. Непосредственно после ССА отмечается значительное снижение градиента давления в ВОЛЖ. За этим исходным улучшением через 1-2 дня обычно следует повышение градиента давления до 50% от исходного уровня. Это связано с восстановлением части оглушенного миокарда или отеком вследствие инфаркта. В итоге в течение следующих 2-4 недель отмечается новое снижение градиента давления в ВОЛЖ к исходным постпроцедурным показателям. С накоплением опыта у хирургов и использованием контрастной эхокардиографии миокарда отмечается тенденция к уменьшению объема используемого этанола без снижения эффективности процедуры [22, 26, 27].

Существует большое количество вариантов кровоснабжения верхней части МЖП [28]. Целевая септальная ветвь иногда может отходить от ствола левой коронарной артерии, промежуточной или диагональной ветви и даже от задней межжелудочковой ветви [18, 29]. С гемодинамической точки зрения, задачей ССА является снижение градиента давления в покое на 10 мм рт.ст. у пациентов с наличием градиента в покое или снижение на 50% провоцируемого градиента [29]. В некоторых случаях этанол вводится суперселективно в одну из ветвей септальной ветви, в то время как в других ситуациях для снижения градиента давления необходима абляция двух и даже трех артерий.

Длительность госпитализации значимо варьирует в зависимости от центра. В течение первых 24-72 часов после ССА пациент наблюдается в кардиореанимации. В отсутствие атриовентрикулярной блокады через 24-48 часов удаляется временный кардиостимулятор. Далее пациент переводится в палатное отделение.

Эффективность лечения. ССА, выполненная опытным хирургом в центре с хорошим потоком профильных пациентов, в подавляющем большинстве случаев (обычно $\geq 80\%$) приводит к значимому непосредственному снижению градиента в ВОЛЖ [23, 30-34]. Результаты объединенных данных опубликованных работ по ССА демонстрируют снижение среднего градиента давления в ВОЛЖ в покое с 65 до 17 мм рт.ст. с сохранением дальнейшего снижения через 12 месяцев [35]. Проведение повторной процедуры (ССА или

миэктомией), несмотря на первоначальный успех, может потребоваться вследствие рецидива градиента давления и симптомов у 9% пациентов [35]. Годовой показатель сердечной смертности после ССА по данным крупных исследований составляет 0,7% [36].

Осложнения. Ранняя смертность (≤ 30 дней после процедуры) регистрируется редко, в среднем составляет около 1,5%, что соответствует показателям хирургической миэктомии [35]. Причинами ранней смертности выступают диссекция ПМЖВ, фибрилляция желудочков, тампонада сердца, кардиогенный шок, легочная эмболия, брадиаритмии у пациентов без функционирующего кардиостимулятора [37]. Самым частым осложнением ССА становится полная атриовентрикулярная блокада, требующая имплантации кардиостимулятора. Острая самостоятельно купирующаяся полная атриовентрикулярная блокада встречается приблизительно в половине случаев [30, 34, 38-40].

По данным одного из исследований, использование контрастной эхокардиографии миокарда ограничивает зону инфаркта и уменьшает потребность в имплантации постоянных кардиостимуляторов с 17 до 6% [30]. Постоянный кардиостимулятор имплантируется, если атриовентрикулярная блокада сохраняется в течение 48-72 часов. В конечном счете, 10% пациентов после ССА необходимо имплантировать постоянный кардиостимулятор [35]. Предикторами последующей имплантации постоянных кардиостимуляторов служат блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада первой степени, развившаяся после процедуры, развитие новой степени атриовентрикулярной блокады или нарушения внутрижелудочковой проводимости [39, 40-42].

Клинический пример. Пациент К. 1984 г.р. (31 год). Диагноз “гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ, гипертоническая болезнь II степ., 3 стад., риск 3”. Предъявлял жалобы на приступы головокружения, бессонницу, при нагрузке отмечал учащение сердцебиения, потемнение в глазах. Из анамнеза заболевания известно, что систолический шум впервые выслушан в 2010г при прохождении комиссии для трудоустройства. Жгучие давящие боли под лопаткой и за грудной отмечает с 2006г. Подъем артериального давления отмечает с 2011г, максимальный подъем — до 170/100 мм рт.ст. По данным эхокардиографии до операции выявлена асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с обструкцией ВОЛЖ (42 мм рт.ст. и внутрисполостной обструкцией с 96 мм рт.ст.).

Было принято решение о выполнении ССА МЖП в условиях отделения ангиографии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Под местной анестезией была пунктирована левая лучевая артерия по Сельдингеру. В полость ЛЖ был установлен диагностический катетер Pig Tail, налажена система

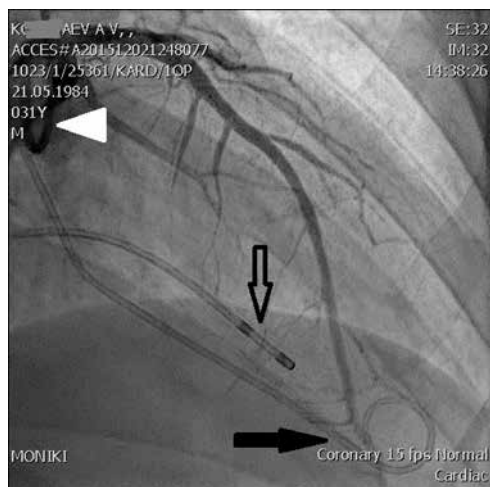


Рис. 2. Результаты коронарографии. Белым треугольником показан диагностический катетер, установленный через правую лучевую артерию, с помощью которого выполняется коронарография. Полной стрелкой показан установленный в проекцию верхушки правого желудочка временный электрод для электрокардиостимуляции. Сплошной стрелкой указан установленный в полость ЛЖ диагностический катетер Pig Tail.

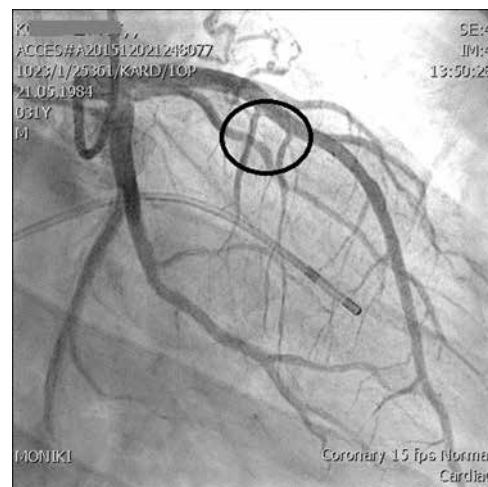


Рис. 3. По данным коронарографии, визуализируются две крупные септальные артерии.

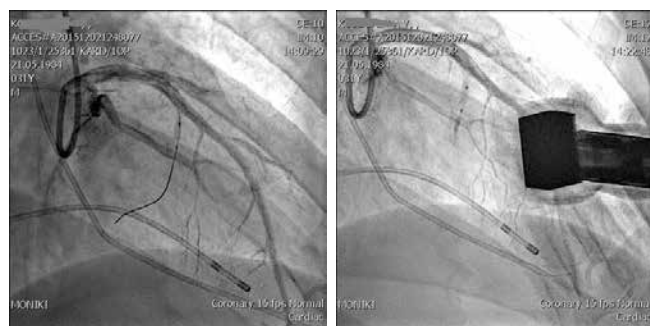


Рис. 4 (А, Б). Суперселективная катетеризация, раздувание баллона и перекрытие устья первой септальной ветви (А). Введение в устье первой септальной ветви ультразвукового контраста с одновременным трансторакальным эхокардиоконтролем (Б).

измерения инвазивного артериального давления: артериальное давление в полости ЛЖ 136/-11 мм рт.ст., давление в восходящей аорте 82/55 мм рт.ст, градиент давления 54 мм рт.ст. Под местной анестезией была пунктирована правая общая бедренная вена. В проекцию верхушки правого желудочка был установлен временный электрод для электрокардиостимуляции, подключен стимулятор в режиме “demand”. Далее произведена пункция правой лучевой артерии, выполнена селективная коронарография (рис. 2). По данным ангиографии, значимых атеросклеротических поражений коронарных артерий выявлено не было. Визуализированы две крупные септальные ветви (рис. 3). В устье первой септальной ветви установлен ОТВ-баллон 2,5х12 мм. Произведено раздувание баллона и перекрытие устья септальной ветви. В устье первой септальной ветви ввели ультразвуко-

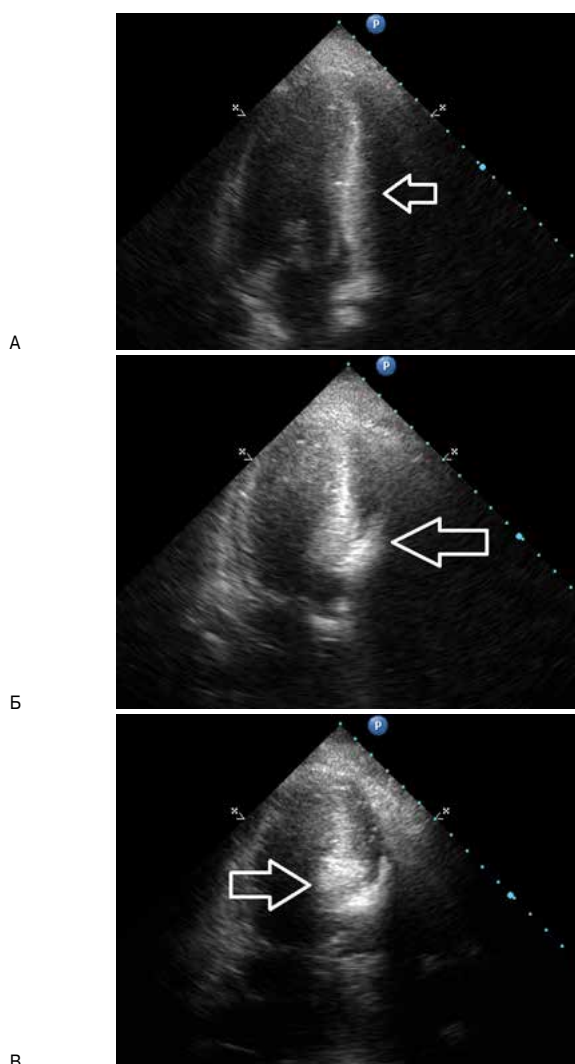


Рис. 5 (А, Б, В). Результаты интраоперационной эхокардиографии. А — визуализация МЖП (указано стрелкой) до введения ультразвукового контраста. Контрастная эхокардиография МЖП (указано стрелкой) при введении ультразвукового контрастного вещества в первую (Б) и во вторую (В) септальную ветви.

вой контраст — серы гексафторид (рис. 4). При ультразвуковом контроле было зарегистрировано усиление эхо-сигнала в верхней трети МЖП (рис. 5). Выполнена спиртовая абляция первой септальной ветви 1,0 мл 96% этанола. Далее выполнена суперселективная катетеризация второй септальной ветви и введение ультразвукового контрастного вещества. Контрастная эхокардиография миокарда показала, что вторая септальная ветвь также кровоснабжает целевую зону МЖП. Аналогичным образом была осуществлена абляция второй септальной ветви. После операции выполнено измерение инвазивного артериального давления: в ЛЖ оно составило 133/-3 мм рт.ст., в восходящей аорте 100/91 мм рт.ст., градиент давления 33 мм рт.ст. На контрольных коронарограммах просвет ПМЖВ не был скомпрометирован. Больной переведен в отделение реанимации для динами-

ческого наблюдения. Через два дня был удален временный кардиостимулятор и пациента перевели из отделения реанимации в палатное отделение.

Заключение

ССА представляется эффективным методом лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, по своей надежности не уступающим хирургической миектомии. С момента первого описания методики ССА в 1994г процедура претерпела некоторые модификации и усовершенствования, которые были направлены на оптимизацию результатов и уменьшение осложнений. К наиболее значимым из этих модификаций следует отнести использование контрастной эхокардиографии миокарда, которая способствует повышению эффективности процедуры с одновременным уменьшением дозы этанола.

Литература

- Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (1): 83-99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348 (4): 295-303. doi: 10.1056/NEJMoa021332.
- Osiev AG, Naydenov RA, Kretov EI, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Almanac of Clinical Medicine* 2015; 38: 95-104. Russian. doi:10.18786/2072-0505-2015-38-95-104 (Осиев А.Г., Найденов Р.А., Кретов Е.И., Обединская Н.Р., Курбатов В.П. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Альманах клинической медицины 2015; 38: 95-104).
- Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (2). *N Engl J Med* 1987; 316 (14): 844-52. doi: 10.1056/NEJM198704023161405.
- Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008; 85 (1): 127-33. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.07.063.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287 (10): 1308-20. doi: 10.1001/jama.287.10.1308.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (9): 1687-713. doi: https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00941-0.
- Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111 (3): 586-94. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70310-0.
- Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346 (8969): 211-4. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91267-3.
- Brugada P, de Swart H, Smeets JL, Wellens HJ. Transcatheter chemical ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1989; 79 (3): 475-82. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.3.475.
- Inoue H, Waller BF, Zipes DP. Intracoronary ethyl alcohol or phenol injection ablates aconitine-induced ventricular tachycardia in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (6): 1342-9.
- Li ZQ, Cheng TO, Zhang WW, et al. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy; The Chinese experience in 119 patients from a single center. *Int J Cardiol* 2004; 93 (2-3): 197-202. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.03.005.
- Fifer MA. Controversies in cardiovascular medicine. Most fully informed patients choose septal ablation over septal myectomy. *Circulation* 2007; 116 (2): 207-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688135.
- Harthorne JW, Pohost GM. Electrical therapy of cardiac dysrhythmias. In: HJ Levine (Ed.). *Clinical Cardiovascular Physiology*. New York: Grune & Stratton, 1976: 853-82.
- Aksu T, Guler T, Yalin K, et al. Septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: transcatheter and endocardial approach. *Am J Med Sci* 2016; 352 (5): 466-71. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.025.
- Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, et al. Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, New York Heart Association functional class III or IV, and outflow obstruction only under provokable conditions. *Circulation* 2002; 106 (4): 454-9. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000022845.80802.9D.
- Sathyamurthy I, Nayak R, Oommen A, et al. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy — 8 years follow up. *Indian Heart J.* 2014; 66 (1): 57-63. doi: 10.1016/j.ihj.2013.12.008.
- Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004;5(5):347-55. doi: 10.1016/j.euje.2004.01.001.
- Okayama H, Sumimoto T, Morioka N, et al. Usefulness of selective myocardial contrast echocardiography in percutaneous transluminal septal myocardial ablation: a case report. *Jpn Circ J* 2001; 65 (9): 842-4. doi: http://doi.org/10.1253/jcj.65.842.
- Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4 (6): 704-9. doi: 10.1016/j.jcin.2011.02.014.
- Harada T, Ohtaki E, Sumiyoshi T. Papillary muscles identified by myocardial contrast echocardiography in preparation for percutaneous transluminal septal myocardial ablation. *Acta Cardiol* 2002; 57 (1): 25-7. doi: 10.2143/AC.57.1.2005377.
- Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008; 97 (4): 234-43. doi: 10.1007/s00392-007-0616-7.
- Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999; 20 (18): 1342-54. doi: 10.1053/euhj.1999.1520.
- Veselka J, Duchonová R, Procházková S, et al. The biphasic course of changes of left ventricular outflow gradient after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2004; 60 (2): 133-6.
- Yoerger DM, Picard MH, Palacios IF, et al. Time course of pressure gradient response after first alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97 (10): 1511-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.040.
- Veselka J, Zemánek D, Tomasov P, et al. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: ultra-low dose of alcohol (1 ml) is still effective. *Heart Vessels* 2009; 24 (1): 27-31. doi: 10.1007/s00380-008-1083-4.
- Liebegts M, Steggerda RC, Vriesendorp PA, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the young and the elderly. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9 (5): 463-9. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.036.
- Angelini P. The "1st septal unit" in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a newly recognized anatomic-functional entity, identified during recent alcohol septal ablation experience. *Tex Heart Inst J* 2007; 34 (3): 336-46.
- Holmes DR Jr, Valeti US, Nishimura RA. Alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy: indications and technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66 (3): 375-89. doi: 10.1002/ccd.20500.
- Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98 (22): 2415-21. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.22.2415.

31. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, et al. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (3): 852-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00767-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00767-1).
32. Kim JJ, Lee CW, Park SW, et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83 (8): 1220-3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00063-6).
33. Fernandes VL, Nagueh SF, Wang W, et al. A prospective follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy — the Baylor experience (1996-2002). *Clin Cardiol* 2005; 28 (3): 124-30. doi: [10.1002/clc.4960280305](https://doi.org/10.1002/clc.4960280305).
34. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4 (3): 256-65. doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959718](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959718).
35. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol* 2006; 19 (4): 319-27. doi: [10.1111/j.1540-8183.2006.00153.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2006.00153.x).
36. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008; 97 (4): 234-43.
37. Sitges M, Shiota T, Lever HM, et al. Comparison of left ventricular diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy. *Am J Cardiol* 2003; 91 (7): 817-21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00016-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00016-X).
38. Reinhard W, Ten Cate FJ, Scholten M, et al. Permanent pacing for complete atrioventricular block after nonsurgical (alcohol) septal reduction in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93 (8): 1064-6. doi: [10.1016/j.amjcard.2003.12.065](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.065).
39. Chen AA, Palacios IF, Mela T, et al. Acute predictors of subacute complete heart block after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97 (2): 264-9. doi: [10.1016/j.amjcard.2005.08.032](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.08.032).
40. Lawrenz T, Lieder F, Bartelsmeier M, et al. Predictors of complete heart block after transcatheter ablation of septal hypertrophy: results of a prospective electrophysiological investigation in 172 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (24): 2356-63. doi: [10.1016/j.jacc.2007.02.056](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.056).
41. Chang SM, Lakkis NM, Franklin J, et al. Predictors of outcome after alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109 (7): 824-7. doi: [10.1161/01.CIR.0000117089.99918.5A](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000117089.99918.5A).
42. Talreja DR, Nishimura RA, Edwards WD, et al. Alcohol septal ablation versus surgical septal myectomy: comparison of effects on atrioventricular conduction tissue. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (12): 2329-32. doi: [10.1016/j.jacc.2004.09.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.036).

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Краткосрочный цикл повышения квалификации
**“ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ.
ГРУППЫ РИСКА, СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И СПАСЕНИЯ”**

Дата проведения: 28-29 сентября 2017г.

Место проведения: Москва, м. Китай город, Китайгородский проезд, д. 7.

Формы представления научной информации:

- Доклады
- Семинары
- Разборы клинических случаев
- Практикум по сердечно-легочной реанимации на манекенах с применением наружных дефибрилляторов по европейскому протоколу

Участники:

- терапевты
- кардиологи
- аритмологи
- врачи общей практики
- реаниматологи
- хирурги

Основные темы:

- Эпидемиология ВСС;
- Стратификация риска ВСС. Основные группы, факторы, определяющие прогноз;
- ВСС у лиц с ИБС и/или сердечной недостаточностью;
- ВСС у лиц с кардиомиопатиями;
- ВСС у лиц с первичными электрическими болезнями сердца;
- Функциональная диагностика синдромов и нозологий, относящихся к группам высокого риска ВСС;
- Медикаментозные методы профилактики ВСС;
- Интервенционные способы профилактики ВСС;
- Стратегии спасения пациента, находящегося в состоянии клинической смерти;
- Автоматические наружные дефибрилляторы в общественных местах;
- Правовые аспекты оказания первой помощи в России;
- Вопросы обучения волонтеров и родственников больных, относящихся к группам высокого риска ВСС.

Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.

Заявку на прохождение цикла можно оставить по одному из адресов: kdc-gnicpm@mail.ru или bzhishk@list.ru

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



10 лет
в России

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа*.** Антиангинальное средство.

Показания к применению*. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов; в комбинации с β -адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-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 уточная 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 или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (АВ) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоканазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефинавир, 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 внутрижелудочковой 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; синдром слабости синусового узла; 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:** сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефинавир, 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 световосприимчивости должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие*.** **Очень часто:** изменения световосприимчивости (фотопсия). **Часто:** нечеткость зрения, брадикардия, АВ-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, АВ-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неутонченной частоты: обморок, 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 I_s-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую 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 «Сердив» 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)

АО «Сервье», 125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru





МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

**АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ
ЭФФЕКТЕ^{3,4}**

**ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ**


Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

Реклама

Сокращенная информация по применению
Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон.
Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием алискирена и алискиренсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжелым нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²); тяжелые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы.** Препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипотензия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отеки, крапивница, гипонатриемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатинфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени легкой и умеренной степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические cerebrovasкулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, прием высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипонатриемия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** № RU/EDA/0317/0006

*По сравнению с валсартаном и олесартаном. **ССО – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. Рег. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. 2. Cushman W.C., et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318. 3. Sica D., et al. J. Clin Hypertens, 2011; 13: 467–472. 4. White W.B., et al. Hypertension, 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch M.P., et al. Hypertension, 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625
Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2017 г.